

Aus der Kinderklinik der Universität München
Vorstand Professor Dr. H.-B. Hadorn

**Einfluß und Auswirkungen
der intensivmedizinischen Pflege
auf die Kolonisation mit
Pseudomonas aeruginosa
bei Neu- und Frühgeborenen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

*vorgelegt von
Rosemarie Schwarz
aus Schwäbisch Hall
Jahr 1986*

Aus der Kinderklinik der Universität München
Vorstand Professor Dr. H.-B. Hadorn

**Einfluß und Auswirkungen
der intensivmedizinischen Pflege
auf die Kolonisation mit
Pseudomonas aeruginosa
bei Neu- und Frühgeborenen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

*vorgelegt von
Rosemarie Schwarz
aus Schwäbisch Hall
Jahr 1986*

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PR. V. DOZ. DR. R. ROOS

Mitberichterstatter: PROF. DR. H. B. HADORN
PROF. DR. H. VERSCHOLD

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: PROF. DR. W. SPAUN

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.87

Für die freundliche und hilfreiche Unterstützung sowie die Förderung und konstruktive Kritik bei meiner Arbeit bin ich zu großem Dank verpflichtet

Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Roos und den Mitarbeitern der bakteriologischen Abteilung der Universitätskinderklinik, München

Herrn Prof. Dr. A. Bauernfeind und seiner Mitarbeiterin Frau C. Petermüller, Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mir meine Ausbildung ermöglicht hat und die mich immer unterstützt und gefördert hat.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	7
1.1. Problemstellung	8
2. METHODIK	
2.1. Material	8
2.1.1. <i>Allgemeines</i>	8
2.1.2. <i>Stuhluntersuchungen</i>	9
2.1.3. <i>Trachealsekret</i>	10
2.1.4. <i>Rachenabstriche</i>	10
2.2. Verarbeitung der Proben	10
2.2.1. <i>Verarbeitung der Stuhlproben</i>	10
2.2.2. <i>Verarbeitung des Trachealsekretes</i>	10
2.2.3. <i>Verarbeitung der Rachenabstriche</i>	11
2.2.4. <i>Identifizierung der Kolonien</i>	11
2.2.5. <i>Keimzählung</i>	11
2.2.6. <i>Konservierung der isolierten Pseudomonasstämm</i>	12
2.3. Kulturmedien	12
2.4. Typisierung der Pseudomonasstämm	13
2.4.1. <i>Pyocintypisierung</i>	13
2.4.2. <i>Serotypisierung</i>	15
2.4.3. <i>Resistenztypisierung</i>	15
2.5. Bestimmung der Antikörpertiter mit Hilfe der indirekten Hämagglutination	15
2.5.1. <i>Prinzip</i>	15
2.5.2. <i>Antigenherstellung</i>	16
2.5.3. <i>Erythrozytenzubereitung</i>	16
2.5.4. <i>Austestung der optimalen Antigenkonzentration</i>	16
2.5.5. <i>Hauptansatz</i>	17
3. ERGEBNISSE	
3.1. Allgemein	18
3.2. Aufenthaltsdauer	22
3.3. Geburtsgewicht, Gestationsalter, APGAR-Wert	24

3.4. Einfluß der Beatmung	28
3.5. Antibiotikaeinfluß	30
3.6. Epidemiologie	38
3.7. Verhältnis Pseudomonaskolonisation-infektion	42
3.8. Bildung hämagglutinierender Antikörper gegen Pseudomonas	42
 4. DISKUSSION	
4.1. Konzeption der vorliegenden Untersuchung	44
4.2. Schwierigkeiten bei den Untersuchungen	44
4.3. Kolonisation und Infektion	45
4.3.1. <i>Infektionsgefährdete Patientengruppen</i>	45
4.3.2. <i>Pseudomonasinfektion</i>	47
4.3.3. <i>Pseudomonassepsis</i>	48
4.4. Nosokomiale Ausbreitung	50
4.4.1. <i>Definition</i>	50
4.4.2. <i>Entstehung nosokomialer Infektionen</i>	51
4.4.3. <i>Häufigkeit nosokomialer Infektionen</i>	52
4.5. Einflüsse verschiedener Parameter auf die Kolonisation mit Pseudomonas aeruginosa	53
4.5.1. <i>Einfluß des Geburtsgewichts</i>	53
4.5.2. <i>Einfluß des Gestationsalters</i>	54
4.5.3. <i>Einfluß des Geschlechts</i>	55
4.5.4. <i>Einfluß der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation</i>	55
4.6. Einfluß der Beatmung auf die Kolonisation mit Pseudomonas aeruginosa	56
4.6.1. <i>Einfluß auf die Kolonisation von Trachea und Pharynx</i>	56
4.6.2. <i>Einfluß auf die Kolonisation des Intestinums</i>	57
4.6.3. <i>Einfluß auf die Höhe der Keimzahl von Pseudomonas in Trachealsekret und Faeces</i>	58
4.7. Antibiotikaregime	58
4.7.1. <i>Aminoglycosidtherapie</i>	59
4.7.2. <i>Cephalosporintherapie</i>	59
4.7.3. <i>Resistenzentwicklung</i>	60

4.8. Einfluß der Antibiotikatherapie auf die Besiedelung mit Pseudomonas	61
4.8.1. <i>Einfluß auf die Intestinalbesiedelung</i>	62
4.8.2. <i>Einfluß auf die Besiedelung des Nasopharyngealraumes</i>	63
4.9. Immunologische Reaktion auf die Besiedelung mit Pseudomonas	63
4.10. Aktive und passive Immunisierung	64
5. SCHLUSS	66
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
LITERATUR	69

1. EINLEITUNG

Der Keim *Pseudomonas aeruginosa* spielt eine immer wichtiger werdende Rolle bei Infektionen im Krankenhausbereich. Besonders Patienten von Intensivstationen, Patienten mit Störungen des Immunsystems, ältere Patienten, Neu- und Frühgeborene, Karzinompatienten, Brandverletzte und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (z. B. Mukoviszidosepatienten) sind durch diesen Keim gefährdet.

Pseudomonas aeruginosa verfügt über eine große Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen und befindet sich praktisch überall in der Natur. Er gedeiht besonders gut im feuchtwarmen Milieu, das gerade in Inkubatoren herrscht, aber auch in Nahrungsmitteln, auf Obst und Gemüse, ja sogar in destilliertem Wasser konnte *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden.⁶⁶

Quellen für *Pseudomonas aeruginosa* im Krankenhaus sind Seifen, Lösungen, antiseptische Cremes, Inkubatoren, Beatmungs- und Inhalationsgeräte, Katheter, Ausgüsse von Waschbecken und Putzgeräte, Blumen, Personalhände, tracheotomierte Patienten und Stuhl von antibiotisch behandelten Patienten.⁶⁶

In einer Untersuchung von Daschner war *Pseudomonas aeruginosa* der vierthäufigste Erreger von Krankenhausinfektionen, bei Sheretz, der über drei Jahre nosokomiale Infektionen an einem Krankenhaus untersuchte, war *Pseudomonas* der zweithäufigste Verursacher von Krankenhausinfektionen nach *E. coli* und vor *Staph. aureus*.^{89,16}

Da es sich bei *Pseudomonas aeruginosa* um einen besonders antibiotikaresistenten Keim handelt, der im Falle einer Sepsis eine hohe Letalität hat, haben wir versucht, die Einflüsse der intensivmedizinischen Therapie auf die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Neu- und Frühgeborenen zu untersuchen.

1.1. Problemstellung

Neu- und Frühgeborene der Intensivstation sind besonders der Gefahr der Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* ausgesetzt, da ihre Umgebung (z. B. Inkubatoren, Beatmungsgeräte) ein ideales Milieu für diesen Keim darstellen und die normale Keimflora durch die antibiotische Therapie häufig bereits gestört ist.

Folgende Fragen haben sich gestellt:

- 1) Wieviele Patienten sind mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert?
- 2) Wieviele der kolonisierten Patienten erkranken an einer *Pseudomonas*infektion?
- 3) Welchen Einfluß haben Alter, Gewicht, Aufenthaltsdauer auf die Kolonisation?
- 4) Welchen Einfluß hat die Beatmung auf die Kolonisation?
- 5) Welchen Einfluß hat die antibiotische Therapie auf die Kolonisation?
- 6) Sind die Keime endogenen oder exogenen Ursprungs?
- 7) Bilden die kolonisierten Patienten Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa*?

2. METHODIK:

2.1. MATERIAL:

2.1.1. Allgemeines:

Die Untersuchungen wurden bei Kindern der Neugeborenenintensivstation der Universitätskinderklinik München durchgeführt. Es wurden über 16 Wochen sämtlichen auf der Station liegenden Kindern einmal pro Woche eine Stuhlprobe, ein Rachenabstrich und im Falle der Beatmung Trachealsekret entnommen. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung der klinischen Daten und der Untersuchungsergebnisse.

Tab. 1

Neugeborene unter Intensivbedingungen, klinische Daten

Initialen	Geb. gew. (g)	Gest. alter (Wochen)	Beatmung	Antibiotika	Aufenthalts- dauer (Tage)	Nachweis von Ps. aeruginosa in		
						Tr	Ra	St
M. ml	1240	30	ja	C/T/Az/Cm/Ami	91	+	+	+
M. ml	1170	30	ja	P/C/T/Az/Am	73			
B. wbl	1680	34	ja	C/T/Am	45	-	+	-
A. wbl	1720	31	ja	P/C/T/Am	53	+	+	-
D. ml	740	25	ja	C/T/Am/Az/Cm	102			
S. ml	1740	38	ja	P/T/C/Am	40	-	-	+
G. wbl	1110	30	ja	C/T/Am/Cm	97			
A. ml	730	27	ja	C/T/Am/Az/Ami	121	+	+	-
M. wbl	580	25	ja	C/T/Am/Az/Cm/M	57	+	+	+
S. ml	3500	42	-	-	2			
M. wbl	1180	30	ja	T/Az/Cm	29			
D. ml	1480	32	ja	C/T/Am	33	-	-	+
F. ml	1100	28	ja	Am/Az	9			
G. wbl	3610	39	-	C/T/Am	6			
H. ml	2750	37	-	C/T/Am	11			
F. wbl	3500	40	-	-	3			
W. ml	1230	28	ja	P/C/T/Am	43			
A. ml	2580	37	-	P/C/T/Am	10			
P. ml	3450	40	-	-	3			
V. wbl	2750	37	-	-	4			
H. ml	2670	36	ja	P/C/T/Am	28	-	-	+
Z. ml	3400	40	ja	T/Cm	70			
W. ml	2080	33	ja	-	14			
L. wbl	2000	38	-	T/Am/Cm	31	Ø	+	-
R. wbl	1960	37	ja	C/T/Am	21	-	+	-
P. wbl	1400	32	ja	P/T/C/Am/Cm	45			
Z. ml	2590	35	-	P	3			
P. wbl	3600	38	-	T/C/Am	20	Ø	+	-
S. wbl	2380	36	ja	C/T/Am	15			
M. wbl	1520	34	-	P	23			
R. ml	2200	35	-	P	14			
R. wbl	1500	35	-	P	14			
M. ml	2710	34	-	P	9			
O. ml	3300	39	ja	-	8			
F. wbl	1810	32	-	C/T/Am	9			
B. ml	1720	31	ja	C/T/Am/Az	50	-	-	+
S. ml	1050	29	ja	P/C/T/Am/Az	78	+	+	+
R. ml	1730	32	ja	C/T/Am/Az/Cm/Cs	66	-	+	+
B. ml	800	26	ja	P/C/T/Am/Az/Cm Cs/Me	182	+	+	+
P. wbl	2830	36	ja	-	34			
S. ml	2370	38	-	P/C/T/Am	26			
B. wbl	990	27	ja	P/C/T/Am/Cm	64	-	+	+
B. wbl	2560	33	ja	C/T/Am	22	-	-	+
A. ml	3900	40	ja	P/C/T/Am	8			
S. ml	940	27	ja	P/C/T/Am/Az/ Cm/Cs/Ami	142	+	+	Ø
W. ml	3110	40	ja	-	3			

Tr = Trachealsekret

Ra = Rachen

St = Stuhl

ml = männlich

wbl = weiblich

P = Penicillin G

C = Cefotaxim

T = Tobramycin

Am = Ampicillin

Az = Azlocillin

Cm = Cefamandol

Cs = Cefsulodin

Ami = Amikacin

Me = Metronidazol

2.1.2. Stuhluntersuchungen:

Von insgesamt 46 Kindern wurde bei 44 Kindern der Stuhl ein- oder mehrmals auf *Pseudomonas aeruginosa* untersucht. Soweit möglich wurden die Stuhlproben quantitativ ausgewertet. Die spontanen Stuhlentleerungen der Neu- und Frühgeborenen wurden gesammelt und innerhalb von maximal 16 Stunden im Labor verarbeitet.

2.1.3. Trachealsekret:

Das Trachealsekret wurde unter sterilen Bedingungen bei den zur Beatmung intubierten Kindern endotracheal abgesaugt. Das Material wurde gewonnen, indem 2 - 3 ml sterile NaCl-Lösung in den Tubus eingespritzt und anschließend das Spülwasser abgesaugt wurde. Das so gewonnene Material wurde direkt anschließend im Labor qualitativ und quantitativ untersucht.

2.1.4. Rachenabstriche:

Die Rachenabstriche wurden unmittelbar vor der Verarbeitung im Labor mit sterilen Abstrichtupfern gewonnen und qualitativ untersucht.

2.2. Verarbeitung der Proben:

2.2.1. Verarbeitung der Stuhlproben:

Es wurden 0,5 g Stuhl abgewogen und mit 4,5 ml 0,9 % NaCl-Lösung in einem sterilen Glasmörser homogenisiert. Anschließend wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt ($1:10^1$, $1:10^2$, ... $1:10^8$). Pro Verdünnung wurden je 0,05 ml auf einer halben Blut- und einer halben Endoagarplatte aufgeschwemmt. Die Platten wurden dann 48 Std. bei 37°C bebrütet, wobei das Wachstum nach 24 Std. kontrolliert wurde.

2.2.2. Verarbeitung des Trachealsekrets:

Das Trachealsekret wurde im Prinzip wie die Stuhlproben verarbeitet. Es wurde eine Verdünnungsreihe mit 0,5 ml Trachealse-

kret und 4,5 ml 0,9% NaCl-Lösung, anschließend wurde weiter verdünnt bis zu einer Verdünnung von 1:10⁸. Danach wurden jeweils 0,05 ml auf einer halben Blut- und einer halben Endoagarplatte ausgeschwemmt. Nach 48 Stunden Bebrütung bei 37°C wurden die *Pseudomonas aeruginosa* verdächtigen Kolonien ausgezählt.

2.2.3. *Verarbeitung der Rachenabstriche:*

Die Rachenabstriche wurden auf je einer Blut- und einer Endoagarplatte ausgestrichen und anschließend bei 37°C 48 Stunden bebrütet.

2.2.4. *Identifizierung der Kolonien:*

Die Kolonien wurden makroskopisch beurteilt. *Pseudomonas aeruginosa*-Kolonien glänzen auf festen Nährböden leicht metallisch, bilden einen blau-grünen Farbstoff, den sie auch an den Nährboden abgeben. Sie haben eine ausgeprägte Hämolyse auf Blutagarplatten, sowie einen typischen süßlichen Geruch. Die Kolonien sind unregelmäßig begrenzt und meist rundlich.

Zur endgültigen Identifizierung wurde eine biochemische Reihe angelegt. Dazu wurde das API 20 E System (2) verwendet. Bei diesem System werden 20 chemische und physikalische Reaktionen in Mikroröhrchen in denen sich verschiedene Substrate in dehydrierter Form befinden untersucht. Die zu untersuchenden Bakteriensuspensionen lösen nach Zugabe Substrate und können dann mittels zugesetzter Reagenzien durch ihre Reaktion identifiziert werden.

2.2.5. *Keimzählung:*

Die Keimzählung wurde noch vor der endgültigen Differenzierung durchgeführt. Dazu wurden die *Pseudomonas aeruginosa* verdächtigen Kolonien bei der Verdünnungsstufe ausgezählt, bei der sie gut voneinander getrennt zu sehen waren. Aus der Zahl der identifizierten Kolonien multipliziert mit 20mal der Verdünnungsstufe, läßt sich die ursprüngliche Keimzahl/g Stuhl bzw. /ml Trachealsekret errechnen.

Also $x = 20 \times 1/y$ x = Keimzahl
 y = Verdünnungsfaktor

Die Keimzahl wurde als Zehnerlogarithmus angegeben (pro g Stuhl bzw. pro ml Trachealflüssigkeit).

2.2.6. Konservierung der isolierten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme:

Sämtliche eindeutig identifizierten und isolierten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme wurden einzeln auf Tryptic Soy Agar zur späteren Typisierung überimpft.

2.3. Kulturmedien:

Zur Anzüchtung und Differenzierung der Bakterien wurden verschiedene Medien verwendet:

1. Blutagarplatten der Fa. Difco 0045-01-6

Zusammensetzung:	Kalbsherzextrakt von	500 g
	Trypticase Pepton	10 g
	NaCl	5 g
	Agar	15 g

40 g der Trockensubstanz werden in 1000 ml Aqua dest. aufgelöst und anschließend 20 Minuten bei 121°C autoklaviert. Nach Abkühlen der Flüssigkeit auf ca. 50°C werden 50 ml humanes Blut hinzugefügt und die Platten dann sofort unter sterilen Bedingungen gegossen.

2. Endoagarplatten der Fa. Difco 0006-01-3

Zusammensetzung:	Pepton	10 g
	Laktose	10 g
	K ₂ HPO ₄	3,5 g
	Bas. Fuchsin	0,5 g
	Na-Sulfit	2,5 g
	Agar	15 g

41,5 g der Trockensubstanz werden in 1000 ml Aqua dest. aufgelöst, 20 Minuten bei 121°C autoklaviert und anschließend unter sterilen Bedingungen in Platten gegossen.

3. Tryptic Soy Agar der Fa. Difco 0369

Zusammensetzung:	Trypton	15 g
	Soytone	5 g
	NaCl	5 g
	Agar	15 g

40 g der Trockenmasse werden in 1000 ml Aqua dest. autoklaviert und steril in Platten gegossen.

4. Enterobacteriaceae System API 20 E

Es handelt sich um eine vorgefertigte Bunte Reihe zur Identifizierung von Enterobacteriaceae und anderer gram-negativer Keime. Insgesamt werden 23 biochemische Reaktionen überprüft, die dann eine genaue Identifizierung der Keime ermöglicht. (2)

2.4. Typisierung der *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme:

2.4.1. *Pyocintypisierung nach der von Bauernfeind, Petermüller und Burrows modifizierten Methode nach Govan und Gillies:*(8)

Die Mehrzahl der *Pseudomonas*-Stämme synthetisiert Bakteriozine, hier Pyocine oder Aeruginocine genannt, in nachweisbaren Konzentrationen. Die zu testenden *Pseudomonas*-Stämme (= Producerstämme) geben Hemmstoffe ab, die bei den Indikatoren eine Wachstumslücke im Impfstrich verursachen.

Material zur Pyocintypisierung:

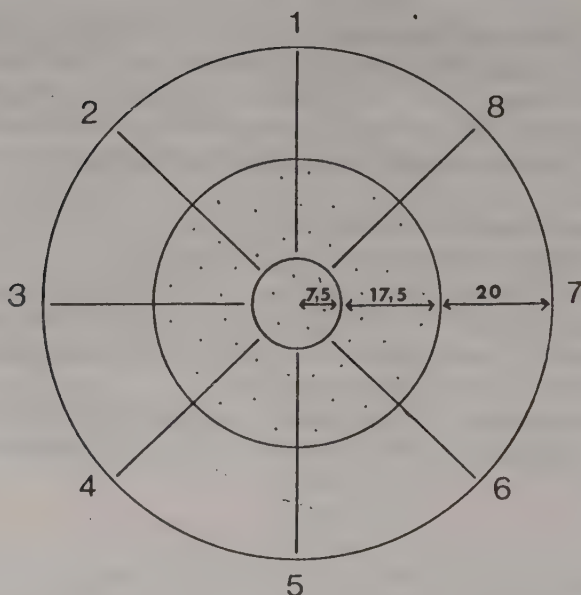
1. Müller-Hinton-Bouillon der Fa. Merck
2. Tryptic.Soy Agar der Fa. Difco, 20 - 25 ml pro Platte
3. Producerstämme = *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme, sie wurden mit einer optischen Dichte von 3 hergestellt, das entspricht 3×10^6 Kolonien in 10 ul.
4. Indikatorstämme. Die Einsaat der Indikatorstämme entsprach einer optischen Dichte von 0,053 = 5×10^7 Kolonienbildner pro ml.

Materialverarbeitung und -auswertung:

- Sämtliche *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme wurden zur Vorkultur in 4 ml Müller-Hinton Bouillon überimpft.
- Die einzelnen Stämme wurden dann auf Tryptic-Soy Agarplatten kreisförmig ausgestrichen und anschließend 16 Stunden bei 32°C bebrütet.
- Die Bakterien wurden daraufhin abgetötet, indem in eine Glaspetrischale ein mit 1 ml Chloroform getränktes rundes Filterpapier (Ø 7cm) gelegt wurde und die zu untersuchende Agarplatte

dann umgekehrt in die Glaspetrischale für 15 Minuten bei Raumtemperatur gelegt wurde, anschließend wurde für 15 Minuten bei 37°C inkubiert.

- Nun wurden die Indikatoren ausgestrichen und die Platten wieder 16 Stunden bei 32°C bebrütet.
- Die Stämme wurden anhand ihres Wachstums und eines Schemas identifiziert.



Radialmethode:

1 - 8 = Indikatoren

punktiert: Bereich des vorausgegangenen Producer-Wachstums^⑧

Die Indikatorstämme G_1 bis G_8 , G_A bis G_E sowie der Producerstamm P_1 (Subtype) und P^{16} stellte freundlicherweise Herr Prof. Bauernfeind, vom Max-von-Pettenkofer-Institut des Hygiene-Instituts der Universität München zur Verfügung.

2.4.2. O-Serotypisierung:

Die O-Serotypen wurden anhand von 19 Antiseren durch Agglutination auf Objektträgern ermittelt. Die 19 Antiseren stellten freundlicherweise Herr Prof. Bauernfeind und Frau Petermüller aus dem Hygiene-Institut der Universität München zur Verfügung.

2.4.3. Resistenztypisierung:

Die MHK-Werte von insgesamt 16 verschiedenen Antibiotika wurden im Agardilutionstest ermittelt. Es wurden 10^4 Kolonienbildner jeden Stammes aus einer Suspension von Keimen in Müller-Hinton Bouillon per Multipointinokulator auf Müller-Hinton Agar aufgeimpft (Denley, Brillinghamurst, England). Anschließend wurden die Platten für 16 Stunden bei 35°C bebrütet und danach abgelesen.

2.5. Bestimmung der Antikörpertiter mit Hilfe der indirekten Hämagglutination:

Zur Bestimmung der Antikörpertiter gegen *Pseudomonas aeruginosa* wurde eine modifizierte Methode der indirekten Hämagglutination nach Neter angewandt. (50, 64, 65)

2.5.1. Prinzip:

Erythrozyten der Blutgruppe 0 Rh pos. werden mit O-Antigenen von *Pseudomonas aeruginosa* beladen und anschließend mit Patientenserum vermischt. Sind im Patientenserum Antikörper vorhanden, so entsteht eine Agglutination. Die Normwerte der Antikörpertiter liegen bei Neugeborenen gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* bei 1 : 10 (50). Bei einer Sepsis oder Infektion steigen sie um mehrere Titerstufen im Neugeborenenalter an (50). Diese Methode ist bei der Verfolgung von Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten besonders gebräuchlich (1, 77, 86).

2.5.2. Antigenherstellung:

- Mit jedem nach Pyocin-, Sero- und Resistenztyp typisierten *Pseudomonas aeruginosa*-Stamm werden 4 Nährböden mit einem sterilen Tupfer dicht beimpft und anschließend 24 Stunden bei 37°C bebrütet.
- Mit 5 ml 0,9%iger NaCl werden die Platten dann abgeschwemmt und diese Bakteriensuspension wird eine Stunde bei 121°C autoklaviert.
- Anschließend wird die Suspension eine Stunde bei 3000 U/min zentrifugiert.

Durch die Hitze werden die Bakterien zerstört und die festen Bestandteile sinken zu Boden, während die O-Antigene im Überstand zurückbleiben. Der Überstand wird weiterverwendet, das Sediment wird verworfen.

Mit der gleichen Methode wurde zusätzlich ein Mischantigen aus 40 verschiedenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen der Universitätskinderklinik hergestellt, das bei sämtlichen Untersuchungen als Kontrolle mitgetestet wurde.

2.5.3. Zubereitung der Erythrozyten:

- Menschliche Erythrozyten der Blutgruppe 0 Rh pos. werden dreimal mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gewaschen und dabei je 10 Minuten bei 2000 U/min zentrifugiert.
- Das letzte Sediment wird 1 : 100 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt.

2.5.4. Austestung der optimalen Antigenkonzentration:

- Es wird eine geometrische Verdünnungsreihe des Antigens hergestellt (ausgehend von einer Verdünnung 1 : 2). Zu je 1 ml der Antigenverdünnung wird je 1 ml der mit 0,9 %iger NaCl-Lösung 1 : 100 verdünnten und gewaschenen Erythrozyten gegeben.
- Anschließend wird dieses Gemisch für 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert.
- Danach werden die antigenbeladenen Erythrozyten mit 0,9%-ger NaCl-Lösung gewaschen.

- 0,1 ml der mit den verschiedenen Antigenkonzentrationen beladenen Erythrozytensuspensionen werden nun mit 0,1 ml einer Verdünnung eines Serums mit bekanntem Antikörpertiter in Form einer Kreuztitration gemischt.
- Dieses Gemisch wird nun 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert.
- Nun wird die letzte noch sichtbare Erythrozytenagglutination bestimmt. Für die weitere Titerbestimmung wird die Antigenverdünnung genommen, die den höchsten Titer mit positiver Agglutination ergibt.

2.5.5. Hauptansatz:

- Beladen der Erythrozyten mit Antigen:
2,5 ml der vorbereiteten Erythrozyten werden mit 2,5 ml der zuvor bestimmten Antigenverdünnung gemischt.
Anschließend wird diese Mischung 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert.
Danach werden die Erythrozyten mit 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschen und das Sediment 1 : 100 mit 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt.
- Inaktivierung und Verdünnungsreihe des Patientenserums:
Das Patientenserum wird 30 Minuten bei 56°C im Wasserbad komplement-inaktiviert und anschließend wird eine geometrische Verdünnungsreihe (1 : 10 ... 1 : 10.240) hergestellt.
- Auf Mikrotiterplatten werden nun je 0,05 ml der antigenbeladenen Erythrozytensuspension mit 0,05 ml Patientenserumverdünnung miteinander vermischt und dann 30 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert.
- Auswertung:
Der Antikörpertiter entspricht der letzten noch positiven Agglutination.

Zur Kontrolle müssen je ein positives und ein negatives Serum mitlaufen sowie von jedem Patienten eine Serumkontrolle und von jedem Antigen eine Antigenkontrolle.

3. ERGEBNISSE

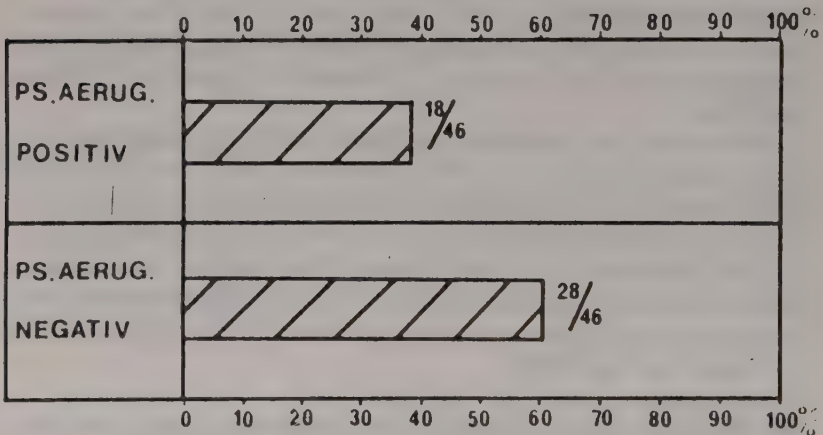
3.1. Allgemein

Während des Untersuchungszeitraumes lagen auf der Neugeborenenintensivstation der Universitätskinderklinik München 46 Patienten. Es konnten bei insgesamt 18 der 46 untersuchten Kinder *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. (Abb. 1 und Abb. 2).

Abb. 1

Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* im Untersuchungsmaterial*

(n = 46)

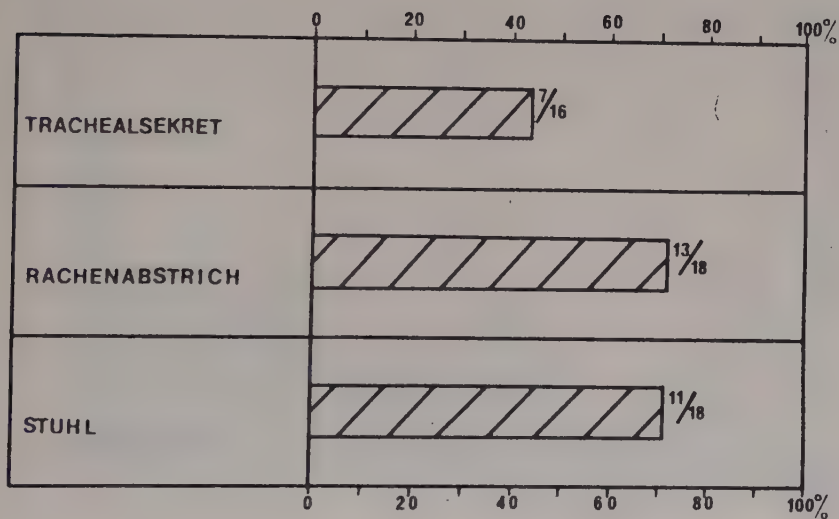


* = Trachealsekret, Rachenabstrich, Stuhl

Abb. 2

Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* in den jeweiligen Untersuchungsmaterialien:

n = 18



Tab. 2 zeigt den Pseudomonasnachweis im jeweiligen Untersuchungsmaterial.

Tab. 2

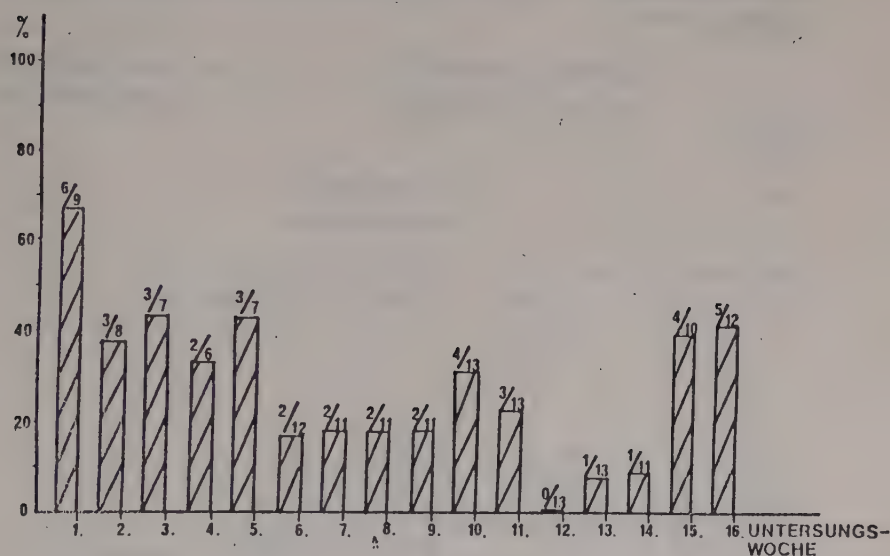
Nachweis von Pseudomonas aeruginosa im Untersuchungsmaterial:

Kind:	Tracheal- sekret:	Rachen- abstrich:	Stuhl:
M1	+	+	+
M9	+	+	+
S37	+	+	+
B39	+	+	+
R38	-	+	+
B42	-	+	+
S6	-	-	+
D12	-	-	+
H21	-	-	+
B36	-	-	+
B43	-	-	+
A4	+	+	-
A8	+	+	-
B3	-	+	-
R25	-	+	-
S45	+	+	Øuntersucht
L24	Øuntersucht	+	-
P28	Øuntersucht	+	-

An 15 der 16 Untersuchungstage konnte bei mindestens einem der auf der Station liegenden Kinder *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden (Abb. 3).

Abb. 3

Anteil *Pseudomonas* besiedelter Kinder pro Untersuchung

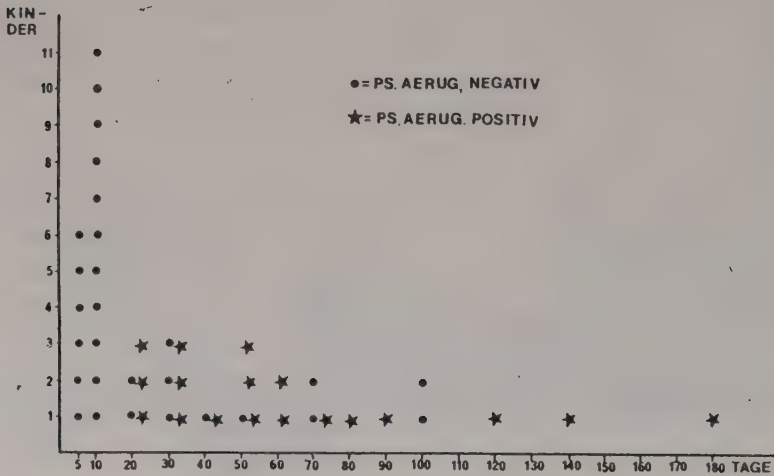


3.2. Einfluß der Aufenthaltsdauer:

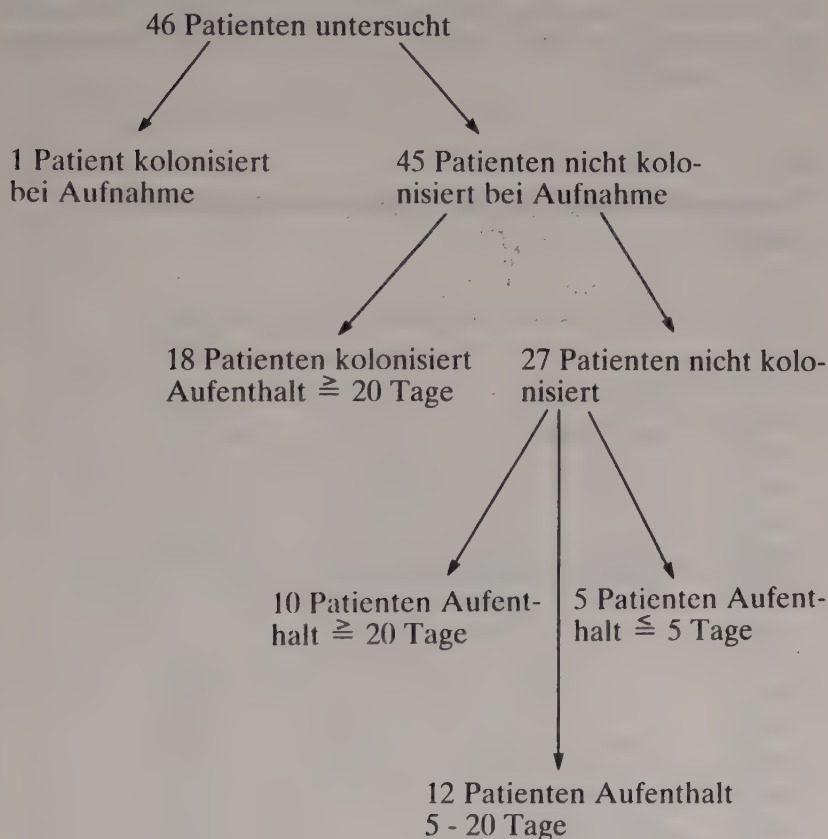
Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisierten Kinder auf der Intensivstation betrug 64 Tage, während die nicht kolonisierten Kinder 25 Tage auf der Station lagen. (Abb. 4).

Abb. 4

Aufenthaltsdauer der untersuchten Kinder auf der Intensivstation: n = 46



Im Durchschnitt wurde nach 15 Tagen zum ersten Mal *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. 18 von 28 Kindern, bei denen kein *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde, waren zu diesem Zeitpunkt bereits entlassen (= 64 %), während keines der kolonisierten Kinder am 15. Tag entlassen war. Die kürzeste Aufenthaltsdauer eines *Pseudomonas* besiedelten Kindes betrug 20 Tage.

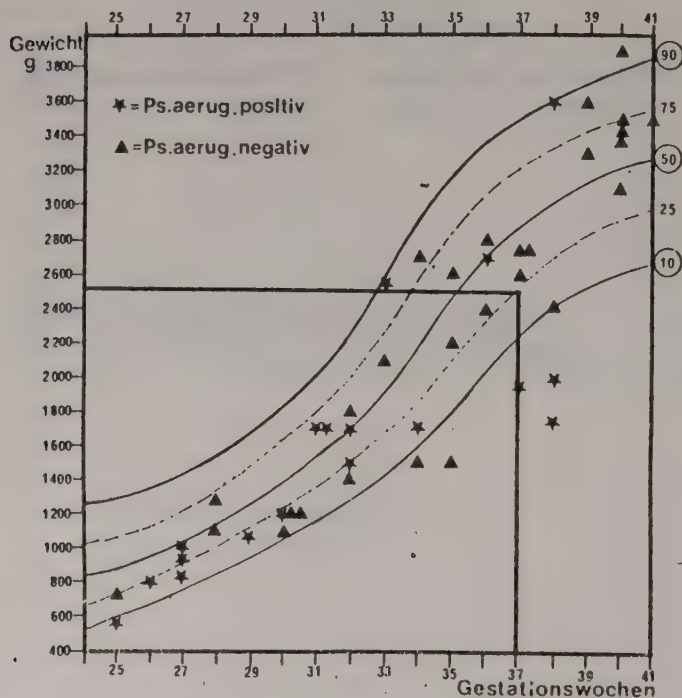


3.3. Einfluß von Geburtsgewicht, Gestationsalter und APGAR-Werten:

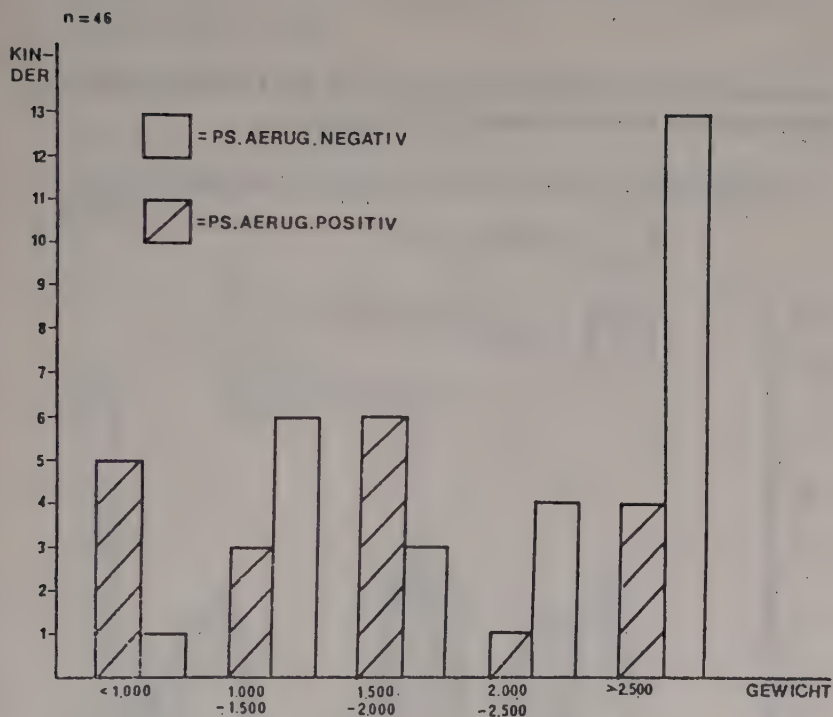
Die mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelten Kinder hatten im Durchschnitt ein Geburtsgewicht von 1620 g ($s = \pm 771$ g), einen APGAR-Wert von durchschnittlich 3,5/5,6/7,2/8,0 und waren in der 32. SSW ($s = \pm 4,4$) geboren worden. Die Kinder, die nicht mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert waren, wogen im Durchschnitt 2350 g ($s = \pm 936$ g), also 700 g mehr, sie waren nach dem Student-t-Test signifikant schwerer ($p = 0,01$), hatten bessere APGAR-Werte von durchschnittlich 5,3/7,4/8,6/9,2 und waren im Durchschnitt in der 35. SSW ($s = \pm 4,4$) zur Welt gekommen. (Abb. 5 und 6).

Abb. 5

Gestationsalter und Geburtsgewicht der untersuchten Kinder:



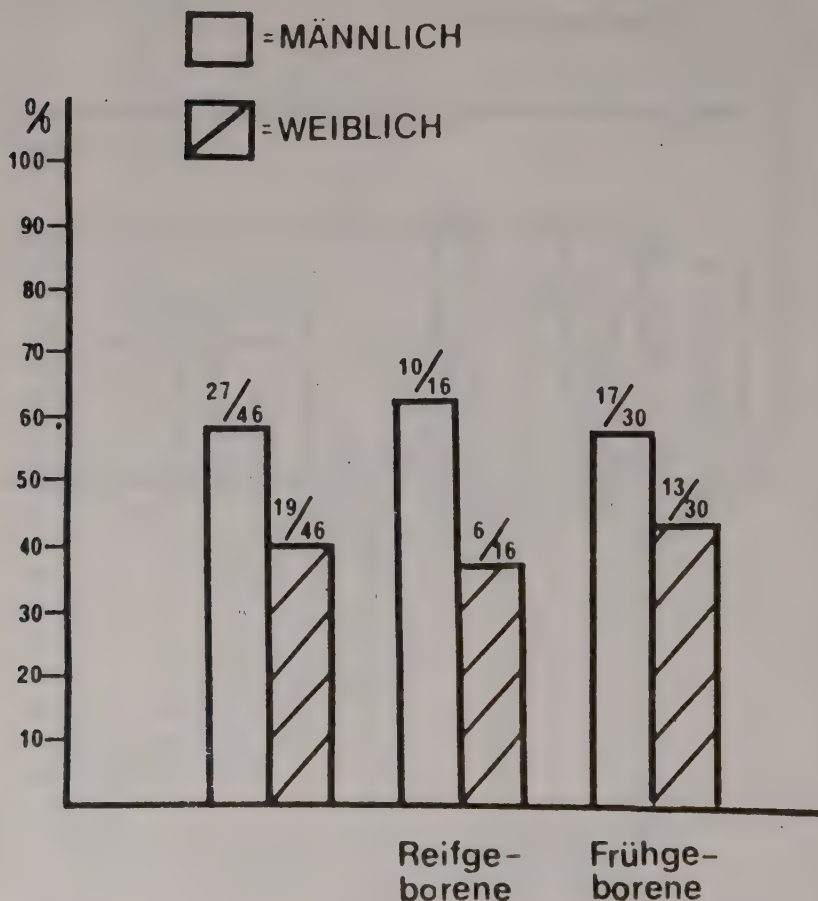
Geburtsgewicht der untersuchten Kinder:



Insgesamt wurden mehr Buben als Mädchen auf die Intensivstation aufgenommen (Abb. 7), die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* war jedoch bei beiden Geschlechtern annähernd gleich verteilt.

Abb. 7

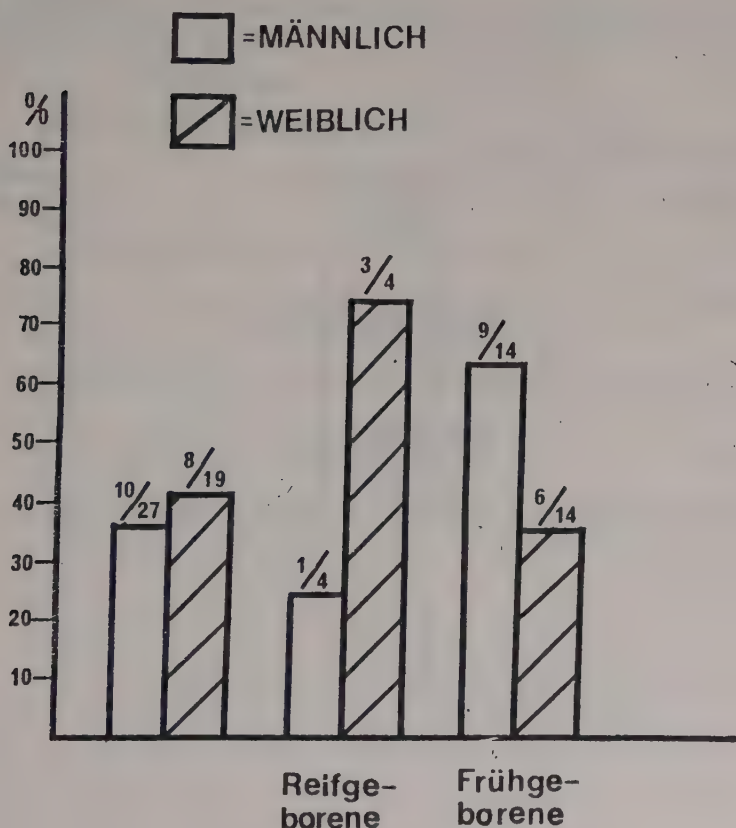
Geschlechtsverteilung der Kinder auf der Intensivstation, während des Untersuchungszeitraumes:



Der Anteil der Frühgeborenen während des Untersuchungszeitraumes betrug 30 Kinder (= 65 %), davon waren 14 (= 47 %) mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert, von den Frühgeborenen wurden nicht signifikant mehr Kinder mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt, von den 16 reifgeborenen Kindern waren 4 besiedelt (= 25 %). (Abb. 8). Die Reifgeborenen lagen im Durchschnitt 17 Tage auf der Intensivstation, die Frühgeborenen im Durchschnitt 52 Tage.

Abb. 8

Geschlechtsverteilung der *Pseudomonas*-kolonisierten Kinder:

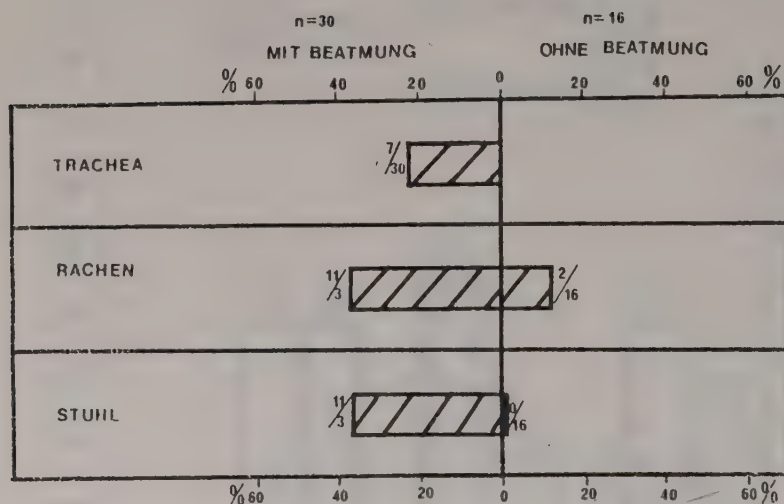


3.4. Einfluß der Beatmung:

30 der 46 Kinder waren beatmet (Abb. 9). *Pseudomonas aeruginosa* war bei den beatmeten Kindern sowohl im Rachenabstrich und Trachealsekret, als auch im Stuhl häufiger nachzuweisen als bei den nicht beatmeten Kindern.

Abb. 9

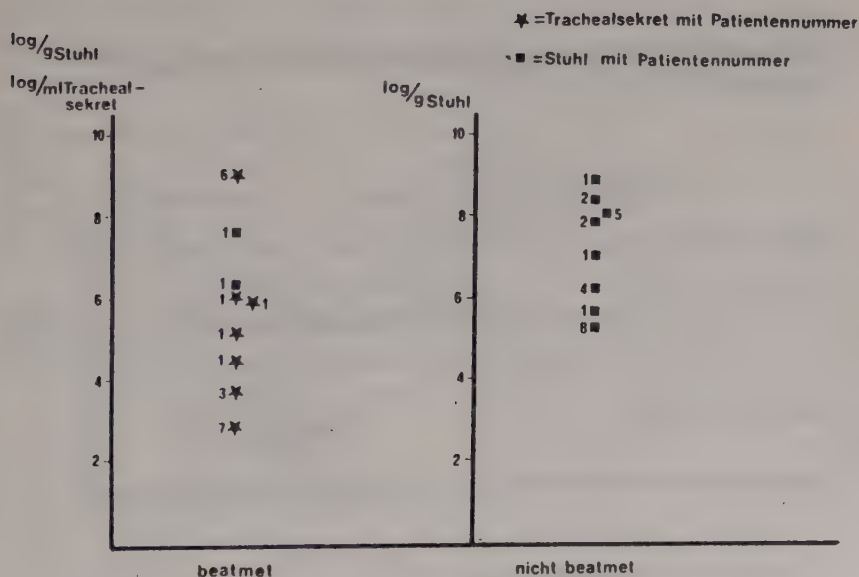
Einfluß der Beatmung auf die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*:



Bei einigen Kindern wurde die Keimzahl im Trachealsekret und im Stuhl bestimmt und mit der Beatmung in Beziehung gesetzt (Abb. 10). Es wurden bei einigen Kindern sowohl im Trachealsekret als auch im Stuhl sehr hohe Keimzahlen festgestellt. Diese waren aber bei den beatmeten und den nicht beatmeten Kindern gleich hoch, es konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Abb. 10

Keimzahl in Stuhl und Trachealsekret in Abhängigkeit von der Beatmung:

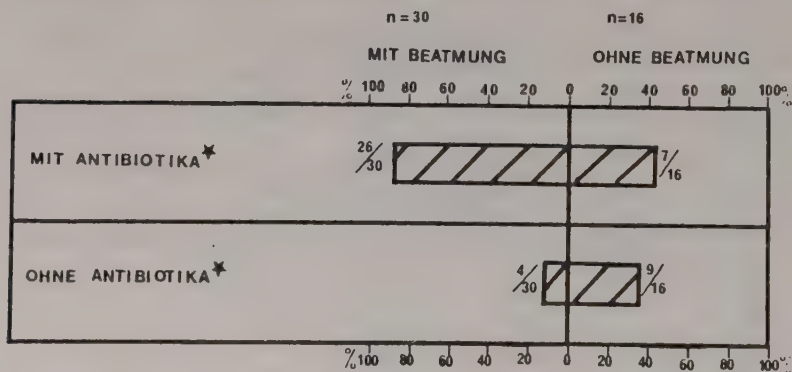


3.5. Antibiotikaeinfluß:

Bei der antibiotischen Therapie handelte es sich meist um eine Kombinationstherapie mit Cefotaxim (100 mg/kg/Tag), Tobramycin (5 mg/kg/Tag) und Ampicillin (200 mg/kg/Tag). Die Tobramycindosierung wurde anhand von Serumspiegelkontrollen bei verminderter Ausscheidung oder Niereninsuffizienz reduziert. Gleichzeitig wurde allen Patienten unter antibiotischer Therapie, sowie bis drei Tage nach Absetzen der Antibiotika Nystatin 3×1 ml/Tag zur Verhinderung der Vermehrung von Sproßpilzen der Candidagruppe verabreicht. Die Kombinationstherapie wurde bei klinischem oder kulturell nachgewiesenem Sepsisverdacht gegeben. 26 von 30 beatmeten Kindern (= 87 %) wurden mit dieser Kombinationstherapie behandelt. Von den 16 nicht beatmeten Kindern erhielten sieben Kinder ebenfalls eine Antibiotikatherapie (Abb. 11), d. h. 33 der 46 untersuchten Kinder wurden während ihres stationären Aufenthaltes auf der Neugeborenenintensivstation zu irgendeinem Zeitpunkt antibiotisch behandelt.

Abb. 11

Anteil antibiotisch behandelter Kinder an beatmeten Kindern:

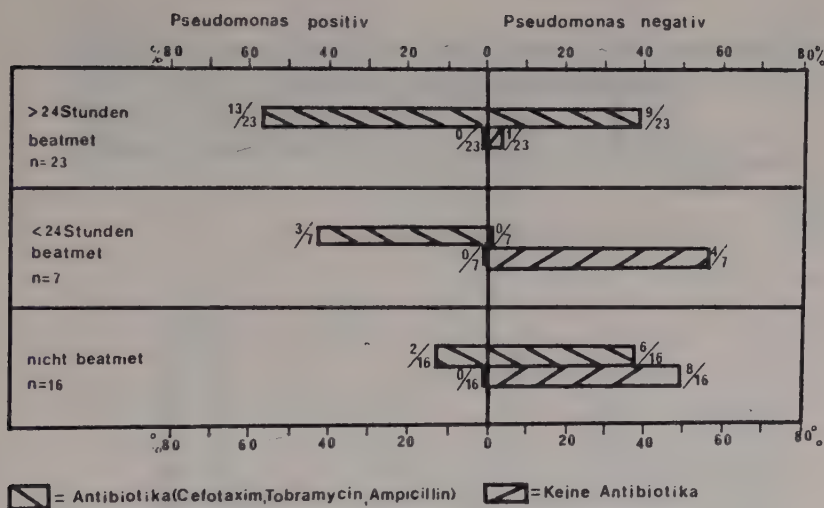


★ = Cefotaxim, Tobramycin, Ampicillin

Die Dauer der Beatmung steht meist in Korrelation mit der antibiotischen Behandlung: je länger ein Kind beatmet wurde, desto größer die Wahrscheinlichkeit, daß auch eine antibiotische Therapie notwendig wird (Abb. 12).

Abb. 12

Pseudomonasnachweis in Abhängigkeit von Antibiotikagabe und Beatmung:



Die Kinder, bei denen *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde, standen aber am Untersuchungstag nicht unbedingt unter Antibiotikatherapie (Abb. 13). Abb. 14 zeigt den Anteil der antibiotisch behandelten unter den mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelten Kindern am jeweiligen Untersuchungstag. Die Abbildung zeigt deutlich, daß die Antibiotikabehandlung nicht unbedingt gleichzeitig mit der Kolonisation einhergeht. Meist stand ein Drittel oder die Hälfte der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unter antibiotischer Therapie bzw. hatte bis fünf Tage vorher eine antibiotische Behandlung erhalten.

Abb. 13

Pseudomonasbesiedelte Kinder mit und ohne Antibiotikatherapie* zum Untersuchungszeitpunkt:

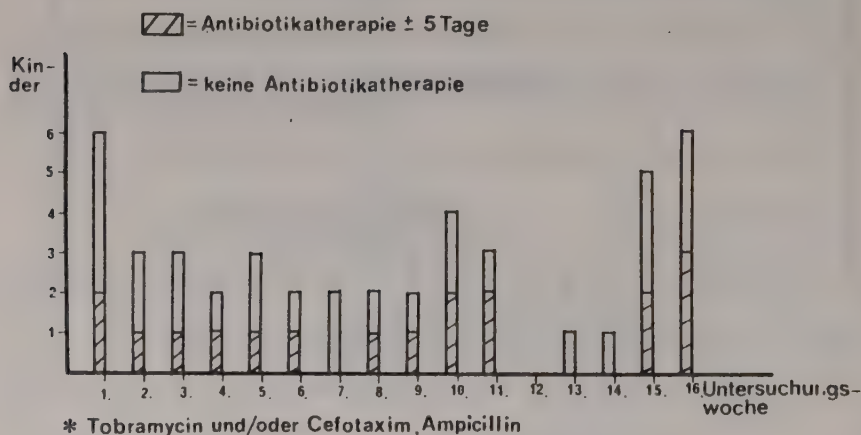


Abb. 14

Anteil pseudomonasbesiedelter Kinder an antibiotisch behandelten Kindern:

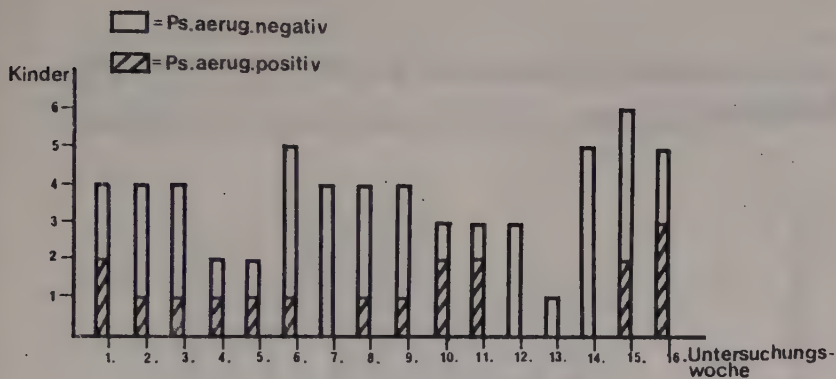
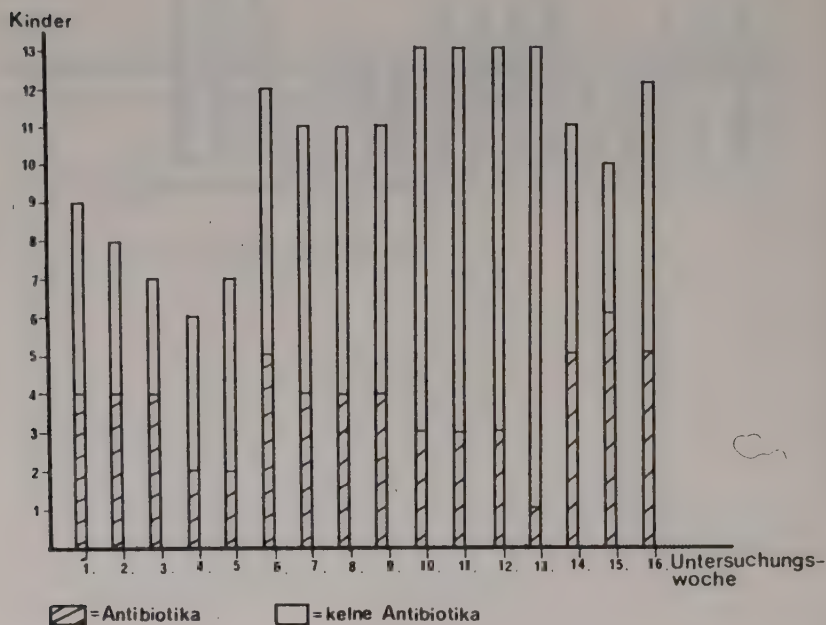


Abb. 15 zeigt insgesamt den Anteil der antibiotisch behandelten Kinder. Am 6., 14., 15. u. 16. Untersuchungstag waren mehr als die Hälfte, die auf der Intensivstation lagen, antibiotisch behandelt.

Abb. 15

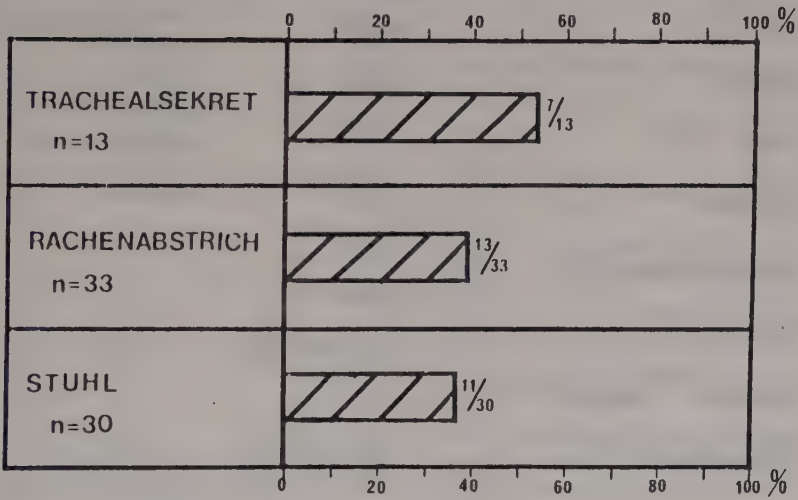
Anteil antibiotisch behandelter Kinder an untersuchten Kindern:



Bei mehr als einem Drittel der antibiotisch behandelten Kinder konnte im Rachenabstrich und im Stuhl *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden, im Trachealsekret sogar bei mehr als der Hälfte der antibiotisch behandelten Kinder (Abb. 16).

Abb. 16

Häufigkeit von *Pseudomonas* unter Antibiotikatherapie*:

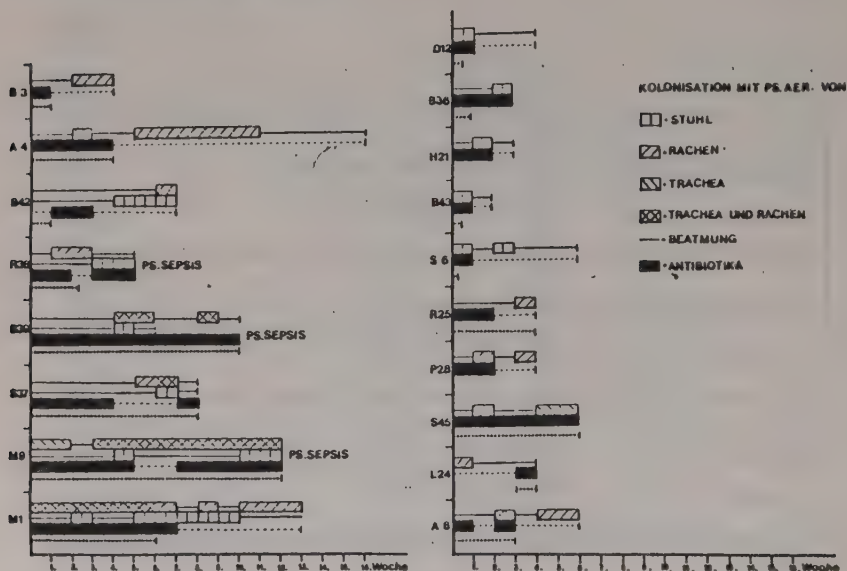


*Cefotaxim, Tobramycin, Ampicillin

Abb. 17 verdeutlicht den zeitlichen Zusammenhang zwischen antibiotischer Therapie, Beatmung und Kolonisation von Rachen, Trachealsekret und Stuhl mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Abb. 17

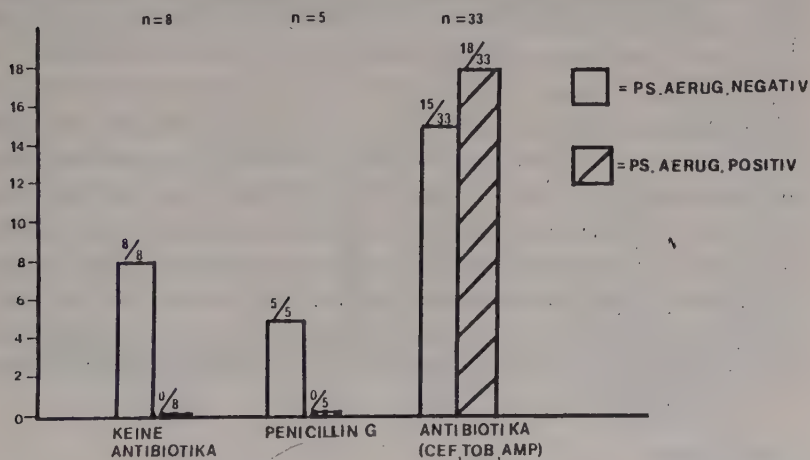
Pseudomonasnachweis in Beziehung zur antibiotischen Therapie und Beatmung:



Über 50 % der antibiotisch behandelten Kinder waren zu einem Zeitpunkt während des Untersuchungszeitraumes mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt (Abb. 18). Diese Kinder waren im Durchschnitt 64 Tage auf der Intensivstation, während die 15 Kinder, die ebenfalls antibiotisch behandelt waren, aber nicht mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert waren, im Durchschnitt lediglich 37 Tage auf der Intensivstation lagen. Die Kinder, die keine antibiotische Therapie benötigten bzw. nur eine einmalige Dosis Penicillin G, waren im Durchschnitt nur 10 Tage auf der Intensivstation.

Abb. 18

***Pseudomonas aeruginosa* Nachweis mit und ohne Antibiotikatherapie:**



3.6. Epidemiologie:

Um genauer zu überprüfen, inwieweit es sich um eine nosokomiale Ausbreitung unter intensivpflegerischen Maßnahmen handelt, wurden die isolierten *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme nach Aeruginocintyp, Serotyp und Resistenztyp typisiert (Abb. 19).

Abb. 19

Typisierung der *Pseudomonas*-Stämme:

KIND \ TYP	3e61	3e62	3e63	3e64	3w61	3w62	3j 62	3a 61	8a 63	10a12	19a63	22e61	27c64	1h183
M 1	★ ■				★ ■			★ ▲						
B 3	★								★					
A 4														★
S 6												▲		
A 8											★			
M 9							★							
D12	▲													
H 21													★	
L 24	★													
R 25	★													
P 28										★				
B 36					▲									
S 37		★ ▲												
R 38		★				★								
B 39				★										
B 42		★ ▲	★											
B 43		★												

★ = Rachenabstrich

■ = Trachealsekret

▲ = Stuhl

1. Zahl = Pyocintyp

2. Zahl = O-Serotyp

3. Zahl = Resistenztyp

Resistenztyp

Azlocillin
Cefotaxim
Cefsulodin
Ceftazidim
Gentamycin
Tobramycin
Amikacin

1.

r

r

r

r

c

c

(c)

2.

e

r

r

e

e

(c)

e

3.

e

r

e

e

(c)

e

e

4.

c

(c)

(c)

c

r

(c)

r

r = resistent

e = empfindlich

Bei 29 Stämmen, die bei 17 Kindern isoliert wurden, wurden 14 verschiedene Typen isoliert. Einige Stämme traten gehäuft bei verschiedenen Kindern zum gleichen Zeitpunkt oder zeitlich nacheinander auf, so daß auf eine nosokomiale Ausbreitung geschlossen werden kann. Bei vier Kindern war während der Untersuchungen ein Erregerwechsel nachweisbar.

Abb. 20 zeigt deutlich, daß hier eine Verbreitung des Keimes von einem Kind zum anderen erfolgt sein muß.

Abb. 20

Nosokomiale Ausbreitung eines *Pseudomonas*styps:

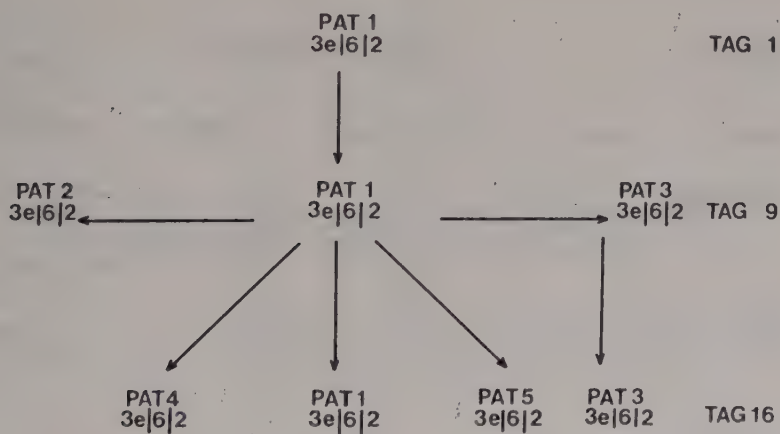
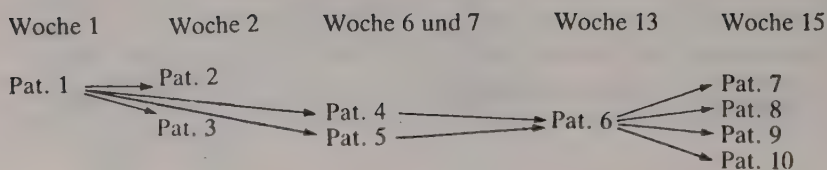


Abb. 21 zeigt, wie der *Pseudomonas aeruginosa* typ 3e/6/2 während des gesamten Untersuchungszeitraumes auf der Neugeborenenintensivstation nachzuweisen war und wie er wahrscheinlich von einem Kind zum anderen übertragen wurde.

Während der ersten sieben Untersuchungswochen kann davon ausgegangen werden, daß der Patient 1 als Keimreservoir gedient hat. Bei ihm war während des gesamten Untersuchungszeitraumes der *Pseudomonas aeruginosa* typ 3e/6 nachweisbar, auch bei den anderen Patienten haben sich die Liegezeiten und die Nachweisbarkeit dieses *Pseudomonas aeruginosa* types überschritten, so daß eine nosokomiale Ausbreitung wahrscheinlich ist. Geht man davon aus, daß der Patient 1 selbst endogen besiedelt war, so wurde doch immerhin die Hälfte der Patienten, die mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert waren, auf nosokomialem Weg besiedelt.

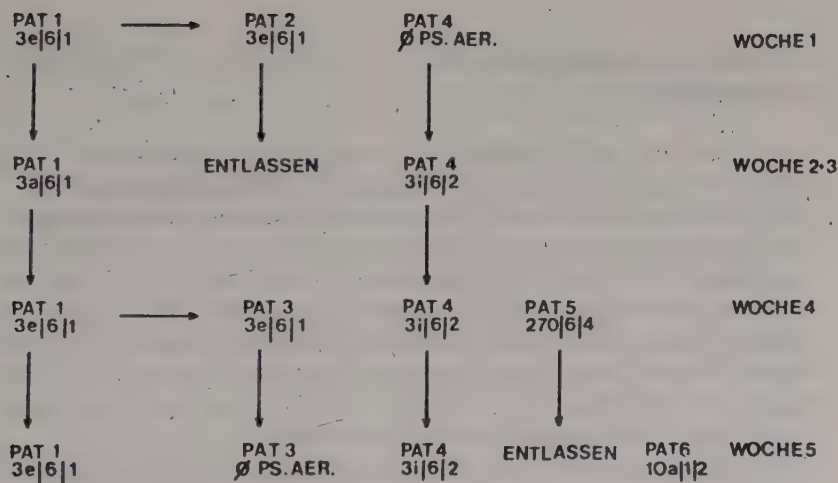
Abb. 21



Andererseits war aber auch zum gleichen Zeitpunkt bei verschiedenen Kindern verschiedene Pseudomonastypen nachweisbar und eine Verbreitung dieser Pseudomonastypen hat nicht stattgefunden (Abb. 22).

Abb. 22

Kolonisation mit verschiedenen Pseudomonastypen ohne nosokomiale Ausbreitung:



3.7. Verhältnis Pseudomonaskolonisation – Infektion:

Von den 18 mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisierten Kindern, sind drei an einer Pseudomonassepsis erkrankt, die durch eine positive Blutkultur nachgewiesen wurde. In den Liquorkulturen konnte bei keinem der erkrankten Kinder *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden.

Acht der 18 kolonisierten Kinder waren als *Pseudomonas aeruginosa*-besiedelt bekannt, d. h. sie hatten Infektionszeichen, die eine Diagnostik mit anschließender antibiotischer Therapie erforderten. Bei den zehn übrigen Patienten war nicht bekannt, daß sie mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert waren.

Die symptomlosen kolonisierten Kinder hatten ein Durchschnittsgewicht von 2035 g und eine Tragezeit von 34 Schwangerschaftswochen, die kolonisierten Kinder mit Infektzeichen hatten ein Durchschnittsgewicht von 1100 g und waren im Durchschnitt in der 29. Schwangerschaftswoche geboren worden.

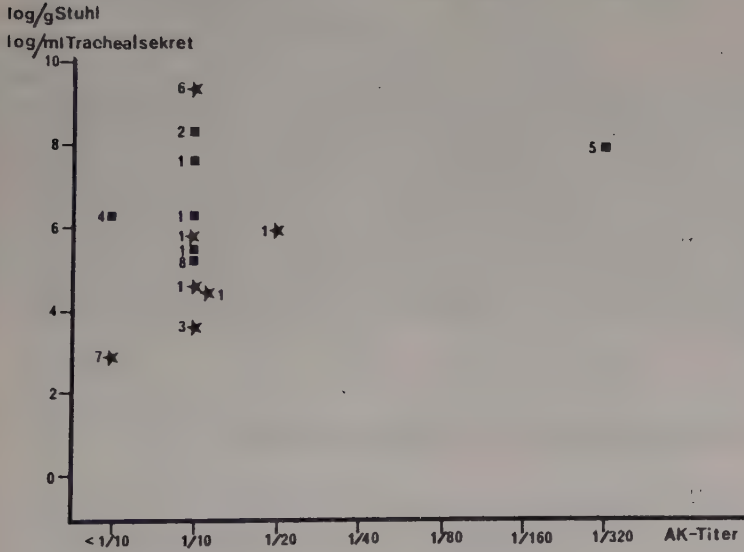
3.8. Bildung hämagglutinierender Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa*:

Das Serum, der mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisierten Neugeborenen wurde auf Antikörper gegen den jeweils nachgewiesenen *Pseudomonas*-stamm und gegen ein Mischantigen untersucht. Gleichzeitig wurden die Keimzahlen im Stuhl (pro g) und im Trachealsekret (pro ml) quantitativ bestimmt. Die Höhe des Antikörpertiters wurde in Beziehung gesetzt mit der Keimzahl. Eine Beziehung zwischen Antikörpertiter und Keimzahl kann aus diesen Ergebnissen nicht hergestellt werden (Abb. 23). Eine Signifikanzberechnung wurde nicht erstellt, da diese eine nicht vorhandene Genauigkeit vortäuschen würde.

Für diese genauen Untersuchungen stand nur von einigen Patienten Untersuchungsmaterial zur Verfügung, so daß einige Patienten mehrmals und andere Patienten überhaupt nicht in die Untersuchung eingegangen sind.

Abb. 23

Beziehung zwischen Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* und homologen hämagglutinierenden Antikörpern:



★ = Trachealsekret mit Patientennummer
■ = Stuhl mit Patientennummer

4. DISKUSSION

4.1. Konzeption der vorliegenden Untersuchung:

Die vorliegende Untersuchung versucht die Einflüsse der intensivmedizinischen Maßnahmen auf die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Neu- und Frühgeborenen zu definieren. Gerade Neu- und Frühgeborene sind in ihrer Fähigkeit, Infektionen abzuwehren, eingeschränkt und oft wochenlang den intensivmedizinischen Maßnahmen wie Beatmung, zentrale Katheter zur Infusionstherapie, parenterale Ernährung, Antibiotikatherapie und Austauschtransfusionen ausgesetzt. Diese Maßnahmen gefährden die Kinder von Keimen wie *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert zu werden und unter Umständen an einer Pseudomonas-sepsis oder -meningitis zu erkranken, die eine hohe Letalität haben. Deshalb wurde versucht herauszufinden, welche Faktoren die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* besonders begünstigen.

4.2. Schwierigkeiten bei den Untersuchungen:

Bei den Untersuchungen ergaben sich folgende Schwierigkeiten:

- 1) Die Stuhlproben konnten häufig nur qualitativ und nicht wie beabsichtigt quantitativ ausgewertet werden, da für die quantitative Auswertung oft zu wenig Material zur Verfügung stand. Zeitweise war es auch ein Problem eine qualitative Stuhluntersuchung zu machen, da manche Kinder nur alle paar Tage spontanen Stuhlgang hatten.
- 2) Das Trachealsekret konnte nicht von allen beatmeten Kindern gewonnen werden, da manche Kinder nur über kurze Zeit beatmet waren und dann am Untersuchungstag bereits wieder extubiert waren.
- 3) Die Gewinnung des Serums für die Antikörperbestimmung beschränkte sich auf die bei den Routineuntersuchungen übriggebliebenen Serumreste. Es war aus ethischen Gründen nicht zu vertreten, diesen zum Teil extrem kleinen Kindern zu wissenschaftlichen Untersuchungen zusätzlich zu den manchmal beinahe täglichen Blutabnahmen noch mehr Blut abzunehmen.
- 4) Des weiteren muß das teilweise gewonnene Serum mit Einschränkungen betrachtet werden, da 12 der 18 kolonisierten

Kinder wiederholt, bzw. drei Kinder einmal, eine Blutübertragung erhielten und somit die Antikörper der Spender in die Untersuchung mit eingegangen sind. Bei den Blutübertragungen handelte es sich ausnahmslos um Blut von Klinikangehörigen, so daß eine immunologische Auseinandersetzung mit den in der Klinik vorherrschenden Keimen durchaus möglich war.

4.3. Kolonisation und Infektion:

Voraussetzung für jede Infektion ist eine Kolonisation des Patienten mit einem Keim. Bevor der Keim den Patienten infizieren kann, muß er die Haut oder Schleimhaut, sowie humorale und zelluläre Antikörper überwinden. Überschreiten Keime, die in Nase, Rachen, Darm oder auf der Haut harmlos sind die Schleimhaut- oder Hautschranke, so kann es zu einer Infektion kommen, die unter Umständen nicht mehr beherrschbar ist. (28) Patienten mit reduzierter körpereigener Abwehr sind deshalb besonders gefährdet von diesen Keimen, mit denen sie kolonisiert sind, infiziert zu werden. 30 - 50 % der im Krankenhaus erworbenen Infektionen, werden durch die körpereigene Flora verursacht, oft sind sie dort schon vor der Infektion nachweisbar. (28).

4.3.1. Infektionsgefährdete Patientengruppen:

Neu- und Frühgeborene, deren Immunsystem in seiner Kapazität noch eingeschränkt ist (9), sind prädisponiert, an einer bakteriellen Infektion zu erkranken. Es kommt bei ihnen nach der Geburt zur primären Sensibilisierung und die Antikörperbildung ist noch verlangsamt. Zwar kann der Fetus ab der 20. Schwangerschaftswoche IgM und IgG Antikörper bilden bei vorhandenem Antigenstimulus, normalerweise hat er aber bis zur Geburt noch keine Antikörper gebildet. IgG Antikörper, die bei der Geburt nachgewiesen werden, stammen von der Mutter und sind diaplazentar übertragen worden. (55)

Die erhöhte Gefahr des Neugeborenen von gramnegativen Keimen infiziert zu werden, ist durch den Mangel an IgA auf den Schleimhäuten zu erklären, dies ist besonders dann der Fall, wenn die Kinder nicht gestillt werden. (55) Im Kolostrum ist eine hohe Konzentration von sekretorischem IgA nachweisbar, das dann bei den gestillten Kindern eine niedrige Keimzahl im Darm zur

Folge hat. Diese Immunglobuline können aber die Darmwand nicht durchwandern, so daß der Schutz nur für den Magen-Darm Kanal besteht. (61) Es wurde nachgewiesen, daß sIgA bei Neugeborenen Darminfektionen verhindern kann. (24)

Physiologischerweise kommt es zwischen dem ersten und dem dritten Lebensmonat zu einer Hypogammaglobuliämie, die besonders bei Frühgeborenen ausgeprägt ist und die u. a. für die erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich ist. (98)

Aber auch ältere Kinder und Erwachsene sind gefährdet, an einer Infektion zu erkranken, wenn bei ihnen eine allgemeine oder lokale Abwehrschwäche besteht. (42)

Besonders gefährdet an einer Pseudomonasinfektion zu erkranken sind deshalb Leukämie-, Neutropenische- und Immunsupprimierte Patienten. (11, 93, 96, 99)

Die Invasion von *Pseudomonas aeruginosa* stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. An erster Stelle der Abwehr stehen die polymorphkernigen Granulozyten. Dies erklärt auch, warum besonders neutropenische Patienten durch *Pseudomonas* gefährdet werden. (74)

Desweiteren beeinflussen auch die Oberflächenstrukturen die Invasion, zum Beispiel können einige *Pseudomonas*stämme eine Mukopolysaccharidschleimhülle bilden, die den Keim dann vor der Phagozytose schützt. (14) Dies betrifft vor allem Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel die cystische Fibrose. (14)

Stevens et al schreibt, daß während einer 30 Monate dauernden Beobachtungszeit im Beth Israel Hospital in Boston, die Pseudomonaspneumonien auf der Intensivstation mit einer Mortalität von 71 % kombiniert waren, während andere gramnegative Keime lediglich 33 % Mortalität aufwiesen. (94) Auch Stoddart beschreibt eine über 50 % liegende Mortalitätsrate der Pseudomonasinfizierten Patienten. (95)

Auch chirurgische Patienten und Brandverletzte sind gefährdet von *Pseudomonas* infiziert zu werden, da der Keim leicht durch die zerstörte Haut und Schleimhaut eindringen und dann zur Wundinfektion führen kann. (62, 93, 96)

Gerade die schwerkranken Patienten, die schon durch ihre Abwehrschwäche gefährdet sind, an einer Infektion zu erkranken, bedürfen nun einer besonderen intensivmedizinischen Pflege, die sie zwar zum Überleben benötigen, die sie aber andererseits wiederum gefährdet. Durch zentrale Katheter und

häufige Blutabnahmen, die unter Umständen mehrmals täglich zu Blutgasanalysen und sonstigen Blutwertbestimmungen nötig sind, wird die Haut durchlöchert und die Keiminvasion erleichtert. Beatmung, antibiotische Therapie, parenterale Ernährung, Infusionstherapie und andere intensivmedizinische Maßnahmen, sowie bei Neu- und Frühgeborenen die Inkubatorpflege bahnen die Gefahr an, von einem Hospitalkeim wie *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt und infiziert zu werden. (9, 20, 26, 31, 32, 80, 91, 92)

4.3.2. *Pseudomonasinfektion:*

Die häufigsten *Pseudomonasinfektionen* sind die Sepsis, die Pneumonie und die Pyelonephritis. Besonders betroffen sind davon geschwächte Patienten. Der Behandlungserfolg dieser Erkrankungen hängt von der Grunderkrankung ab und gerade deshalb haben *Pseudomonasinfektionen* eine hohe Mortalität. (67) Die Grunderkrankung ist daher ein wichtiger Faktor dafür, ob eine Kolonisation mit *Pseudomonas* zur Infektion führt und ob diese erfolgreich behandelt werden kann.

Bei einem großen Teil der Patienten bleibt eine Kolonisation mit *Pseudomonas* unbemerkt. Es kommt nicht zu einer behandlungsbedürftigen Infektion, diese Patienten stellen dann aber auch eine große Gefahr als Keimquelle für die anderen Patienten dar.

Bei den 46 untersuchten Kindern waren in einem Zeitraum von 16 Wochen 18 Kinder mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt. Zehn der 18 kolonisierten Kinder wurden von bakteriologischen Routineuntersuchungen nicht als besiedelt erfaßt. Sie hatten keine Symptome, die auf eine Besiedelung durch *Pseudomonas aeruginosa* hätten hinweisen können. Diese zehn Kinder waren entweder im Rachen (fünf) oder im Stuhl (fünf) kolonisiert. Die anderen acht Kinder, die mit *Pseudomonas* besiedelt waren, hatten Infektionszeichen, die auf eine beginnende Sepsis hätten hinweisen können und wurden antibiotisch wegen Sepsisverdachts behandelt. Bei ihnen war die *Pseudomonaskolonisation* bekannt.

Diese Ergebnisse, daß lediglich ein Teil der kolonisierten Patienten Symptome entwickelt, werden auch von anderen Autoren bestätigt. Olson et al stellt bei seiner Untersuchung fest, daß 37 %

der Intensivpatienten mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert waren, jedoch lediglich 20 % dieser Patienten Symptome hatten, während die restlichen 80 % Keimträger waren. ⑥⑨ Ebenso wies Falcao et al in seiner Untersuchung nach, daß bei einem zweimaligen Ausbruch einer schweren Säuglingsdiarrhoe nicht alle Kinder Symptome zeigten, die mit *Pseudomonas* kolonisiert waren. Bei der ersten Epidemie hatten fünf Kinder Symptome, davon starb ein Kind, zehn Kinder waren symptomfrei. Bei der zweiten Epidemie waren sechs Kinder kolonisiert, davon hatten fünf Kinder Symptome, zwei Kinder starben und ein Kind war symptomfrei. ①⑨ Ebenso beschreibt Bassett, daß nur ein Teil der mit *Pseudomonas* besiedelten Kinder Symptome haben, er hat beobachtet, daß gerade die unter Respiratory Distress Syndrome leidenden Kinder Symptome entwickelten. ⑤

4.3.3. *Pseudomonassepsis*:

Drei der 18 kolonisierten Kinder entwickelten eine *Pseudomonassepsis*, bei ihnen konnte durch eine positive Blutkultur nachgewiesen werden, daß *Pseudomonas aeruginosa* der Erreger der Infektion war. Im Liquor konnte bei keinem dieser drei Kinder *Pseudomonas* nachgewiesen werden.

Alle drei Kinder waren vor der positiven Blutkultur bereits nachweislich über längere Zeit, das heißt einmal über sieben Wochen und zweimal über eine Woche mit *Pseudomonas* kolonisiert. Bei einem Kind konnte eine Woche vor der Sepsis *Pseudomonas* im Rachen- und im Nasenabstrich nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt des Sepsisbeginns wurde *Pseudomonas* im Rachenabstrich, Stuhl und an einer Katheterspitze nachgewiesen. Eine Behandlung mit Tobramycin, Cefotaxim und Ampicillin wurde bis fünf Tage vor der positiven Blutkultur durchgeführt. Bei der Resistenztestung war der Keim gegenüber Tobramycin und Cefsulodin empfindlich, eine Behandlung mit diesen beiden Antibiotika war erfolgreich.

Bei dem zweiten Kind war eine Woche vor der *Pseudomonas* positiven Blutkultur der Rachen, die Trachea und der Stuhl mit *Pseudomonas* besiedelt. Zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur

hatte bereits eine seit fünf Wochen dauernde antibiotische Therapie mit Tobramycin, Cefotaxim bzw. Cefamandol und Azlocillin stattgefunden. Bei der Resistenztestung war der isolierte Pseudomonastyp Tobramycin- und Cefsulodin-empfindlich, es wurde daraufhin mit diesen beiden Medikamenten eine erfolgreiche Therapie durchgeführt.

Bei dem dritten Kind konnte seit der stationären Aufnahme im Trachealsekret *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Nach vier Wochen stationären Aufenthaltes wurde auch der Stuhl und ein Augenabstrich *Pseudomonas*-positiv. Dieses Kind verstarb 12 Wochen nach der stationären Aufnahme an der Pseudomonas-sepsis, extremer Unreife, Niereninsuffizienz und Pneumonie. In Liquor, Pleurapunktat, Urin und an der Katheterspitze war kein *Pseudomonas aeruginosa* nachweisbar. Eine antibiotische Therapie mit Tobramycin, Cefotaxim und Ampicillin hatte mit einer Unterbrechung von zehn Tagen während des gesamten stationären Aufenthaltes stattgefunden.

Tobramycin wurde während der letzten drei Lebenswochen ununterbrochen gegeben. Bei der Resistenztestung war der Pseudomonasstamm, der aus der Blutkultur isoliert wurde, Tobramycin- und Cefsulodin-empfindlich.

Aufgrund der Unwirksamkeit von Tobramycin im Darm und der schlechten Wirkung im Nasopharyngealraum wie auch der schlechten Zugänglichkeit dieses Raumes für Tobramycin konnte sich *Pseudomonas* trotz einer Behandlung mit diesem Antibiotikum bei diesen Kindern ausbreiten. Obwohl bei allen drei Kindern der aus der Blutkultur isolierte Pseudomonasstamm Tobramycin-empfindlich war, ist bei zwei Kindern während der Behandlung und bei einem Kind kurz nach Absetzen des Antibiotikums eine Sepsis aufgetreten. Tobramycin alleine scheint eine Sepsis bei Kindern, die an mehreren Stellen mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert sind, nicht unbedingt zu verhindern. Andererseits waren auch andere Kinder an mehreren Stellen über längere Zeit mit *Pseudomonas* kolonisiert, wurden mit Tobramycin behandelt und entwickelten keine Sepsis. Es ist also durchaus möglich, daß in diesen Fällen die Tobramycinbehandlung die Pseudomonas-sepsis verhindert hat. Zum Zeitpunkt unserer Resistenztestungen und der routinemäßig angefertigten Resistenzuntersuchungen waren sämtliche Pseudomonasstämmе Tobramycin-empfindlich.

Alle drei an Pseudomonas sepsis erkrankten Kinder waren vor der Infektion nachweislich schon an mehreren Stellen mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert. Es handelte sich um sehr kleine und unreife Kinder (Geburtsgewicht: 580 g, 800 g, 1730 g). Die Beobachtung, daß es bei Kindern, die an mehreren Stellen mit einem bestimmten Keim kolonisiert waren, zur Sepsis kommen kann, wurde auch bei Untersuchungen über Streptokokken der Gruppe B gemacht. In einer Untersuchung von Pass et al, in der über ein Jahr lang Abstriche von Ohr, Nabel, Rachen und Anus gemacht wurden, wurde festgestellt, daß Kinder, die an ein oder zwei Stellen kolonisiert waren, kein größeres Risiko an einer Streptokokkensepsis oder -meningitis zu erkranken hatten, als nicht kolonisierte Kinder. Von den Kindern, die aber an drei oder mehr Stellen kolonisiert waren, bekamen acht Prozent eine Sepsis oder Meningitis, davon waren besonders die unreifen Kinder betroffen. (71)

Im Falle der B-Streptokokken wurde nachgewiesen, daß es sich meist um eine Übertragung der Keime von der Mutter auf das Kind während der Geburt handelte. (10, 39, 72) Dies ist bei den Pseudomonasinfektionen eher nicht der Fall, da sie normalerweise erst nach längerem stationären Aufenthalt auftreten und da in unserer Untersuchung bei der Hälfte der Kinder eine nosokomiale Verbreitung des Keimes wahrscheinlich ist, weil bei diesen Kindern der jeweils gleiche Pseudomonasstamm (3e/6) nachgewiesen wurde. Es ist nicht bekannt, daß dieser Pseudomonasstamm in der Münchener Bevölkerung besonders häufig auftritt.

4.4. Die nosokomiale Ausbreitung:

4.4.1. Definition:

Das Bundesgesundheitsamt definiert in der Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen: „Eine Krankenhausinfektion ist jede durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektion, die im kausalen Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt steht, unabhängig davon, ob Symptome bestehen oder nicht.“ (78)

Ausführlicher definiert das Center for Disease Control in Atlanta, Georgia: „Nosocomial infections express themselves in hospitalized patients in whom the infection was not present at the

time of admission. When the incubating period is unknown, an infection is called nosocomial, if it develops at any time after admission. An infection present on admission can be classified as nosocomial, but only if it is directly related to or is the residual of a previous admission. All infections that fail to satisfy these requirements are classified as community-acquired.“ (29)

Nach diesen Definitionen ist jede Infektion beim Neugeborenen nosokomial erworben. Daschner geht davon aus, daß jede Infektion, die innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt auftritt, perinatal erworben und bei mehr als 48 Stunden nach der Geburt nosokomial erworben wurde. Tritt eine Infektion nach diesen 48 Stunden auf, so muß sie als nosokomial im engeren Sinne erworben angesehen werden. (16)

Bei unserer Untersuchung war ein Kind bei Aufnahme bereits mit *Pseudomonas* kolonisiert. Bei den anderen Kindern war eine *Pseudomonas*besiedelung erst nach der 48-Stunden-Frist nachzuweisen. Bei 17 der 18 kolonisierten Kinder kam es also zu einer nosokomialen *Pseudomonas*infektion. Zu einer Kreuzinfektion kam es allerdings nur bei neun Kindern, diese waren nachweislich von dem gleichen *Pseudomonas*stamm kolonisiert. Die Verbreitung des Stammes wurde in Abb. 20 deutlich. Ein Patient war die Keimquelle und von ihm aus wurde der Stamm auf weitere neun Patienten über Wochen verbreitet. Bei den anderen acht Patienten, bei denen *Pseudomonas* nachgewiesen werden konnte, blieb die Keimquelle unbekannt.

Auch Fierer forderte, daß jede *Pseudomonas*infektion bei Neugeborenen so lange als nosokomial angesehen werden muß, bis das Gegenteil bewiesen ist. (21)

4.4.2. Entstehung nosokomialer Infektionen:

Eine krankenhauserworbene Infektion kann auf verschiedenen Wegen ablaufen. Erstens exogen, d. h. durch direkten oder indirekten Kontakt mit kontaminierten Personen, Gegenständen, Materialien oder Luft (z. B. Staub, Tröpfcheninfektion). Zweitens endogen durch die patienteneigene Flora. (16)

Häufig scheint die Übertragung von Keimen über die Hände des Personals abzulaufen. Noone et al. hat nachgewiesen, daß die Hände des Personals nach Kontakt mit kolonisierten Patienten kontaminiert waren, auch wenn sie Handschuhe getragen haben.

Eine Schlüsselrolle haben hier also Schwestern und Pfleger, die besonders engen und häufigen Kontakt mit dem Patienten haben. Stellt ein Patient ein pathologisches Keimreservoir dar, so sind sie die ersten, die Kontakt mit dem Patienten haben und das infektiöse Material auf andere Patienten übertragen können. (20) Knittle et al hat nachgewiesen, daß trotz der regelmäßigen und üblichen Händedesinfektion mit Hexachlorophen zwischen den Kontakten mit den Patienten noch bei ca. 80 % aller Handkulturen gramnegative Keime nachweisbar waren. (40) Eine besondere Gefahr geht diesbezüglich vom kolonisierten Patientenfaeces aus, sowie vom Absaugen des Trachealsekretes bei intubierten Patienten, die tracheal mit *Pseudomonas* kolonisiert sind. (3), (41), (62)

Allerdings kann eine *Pseudomonas*infektion nicht nur über Personal ablaufen, sondern auch direkt über kontaminierte Materialien und Gegenstände. *Pseudomonas aeruginosa* stellt an seine Umgebung minimale Ansprüche und ist so resistent, daß er sogar in der Lage ist, in Desinfektionsmitteln und Chlorwasser zu überleben. (42), (66) In Nahrungsmitteln wurde er ebenso wie in destilliertem Wasser, Körperlotionen und Cremes nachgewiesen. (3), (37) Besonders gut gedeiht *Pseudomonas* im feuchtwarmen Milieu von Beatmungsgeräten und Inkubatoren. (21) (37), (45) Allerdings ist die unbelebte Umgebung als Quelle für eine nosokomiale Infektion nicht ganz unumstritten. Maki et al. hat in seiner Untersuchung über nosokomiale Infektionen beim Umzug von einem alten in ein neues Krankenhaus festgestellt, daß nach einem Jahr die gleiche nosokomiale Infektionsrate vorherrschte wie in dem alten Gebäude. (53)

Die größte Gefahr für den Patienten mit *Pseudomonas* kolonisiert zu werden, geht wahrscheinlich vom Personal aus, da nachgewiesenermaßen die Hygiene nachläßt, wenn besonders viel zu tun ist, bzw. unhygienisches Arbeiten in kritischen Situationen unvermeidbar ist. (68)

4.4.3. Häufigkeit nosokomialer Infektionen:

Pseudomonas aeruginosa steht an zweiter bis vierter Stelle als Erreger von Krankenhausinfektionen. Sheretz und Sarubbi fanden in ihrer drei Jahre dauernden Beobachtungszeit *Pseudomonas* als zweithäufigsten Erreger nosokomialer Infektionen, nach

E. coli und vor *Staph. aureus*. ③⁹ Bei dem von Daschner beobachteten Krankengut steht er an vierter Stelle als Erreger von Krankenhausinfektionen. ①⁶ Bauernfeind und Petermüller haben nosokomiale Infektionen, die durch *Pseudomonas* hervorgerufen wurden, bei 37,5% im chirurgischen Intensivbereich und bei 27,3% im internen Intensivbereich nachgewiesen. Bei den chirurgischen Patienten wurde *Pseudomonas* vor allem im Wundbereich, bei den internen Patienten im Respirationstrakt nachgewiesen. ⑥

Nach einer Studie von Hemmings et al. in Utah erkrankten 24,6% der Neugeborenen auf der Neugeborenenintensivstation an einer nosokomialen Infektion, die Mortalitätsrate betrug bei diesen Kindern 33 %, im Gegensatz zu den nicht infizierten Kindern, bei denen sie nur 14 % betrug. ③¹ In dieser Studie wurden allerdings nur die Kinder mit Symptomen erfaßt, das heißt, daß dem in unserer Untersuchung 17 % der Patienten entsprechen würden, während die übrigen 20 % der Kinder nicht als nosokomial infiziert erkannt werden würden.

Bei Erwachsenen kann man davon ausgehen, daß 30–50 % der krankenhauserworbenen Infektionen aus der körpereigenen Flora stammen ①⁶, bei den Neu- und Frühgeborenen muß man aber davon ausgehen, daß es sich, falls sie nicht perinatal mit dem Keim besiedelt wurden, um eine auf der Intensivstation erworbene Infektion handelt, da die Keimflora aus der Umgebung stammt.

4.5. Einflüsse verschiedener Parameter auf die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*:

4.5.1 Einfluß des Geburtsgewichts:

Die Faktoren, die einen Einfluß auf die Kolonisation und Infektion mit *Pseudomonas* ausüben, müssen in ihrem Zusammenspiel betrachtet werden. Man kann davon ausgehen, daß ein Faktor alleine, z. B. niedriges Geburtsgewicht, noch keine Kolonisation verursacht. Eine Kolonisation und Infektion findet erst dann statt, wenn mehrere Faktoren zusammentreffen.

Die besiedelten Kinder waren im Durchschnitt 700 g leichter als die nicht besiedelten Kinder. Sie hatten ein Durchschnittsgewicht von 1620 g bei der Geburt (Abb. 3). Die kolonisierten Kinder mit

Infektzeichen lagen in ihrem Durchschnittsgewicht 1100 g niedriger als die kolonisierten Kinder ohne Infektzeichen, diese hatten ein Durchschnittsgewicht von 2035 g.

Die Kolonisation mit *Pseudomonas* von Trachea und Faeces trat bei Kindern auf, die besonders unreif (Durchschnittsgewicht: 920 g) und insgesamt in einem sehr schlechten Allgemeinzustand waren. Die Kinder, bei denen Rachen/Trachea oder Stuhl kolonisiert war, lagen mit ihrem Durchschnittsgewicht um fast 1000 g höher, sie hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1890 g.

Das Geburtsgewicht scheint also mit der Kolonisation und Infektion mit *Pseudomonas* korreliert zu sein. Die vermehrte Besiedelung der ganz kleinen Kinder dürfte aber wahrscheinlich durch ihren besonders langen Klinikaufenthalt und die damit verbundene häufigere Konfrontation mit *Pseudomonas* durch Personal und Geräte begründet sein.

Hemmings et al. beschreibt, daß in seiner Untersuchung Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g signifikant häufiger nosokomial infiziert wurden. (31) Auch Falcao und Bassett beschreiben, daß die Frühgeborenen eher besiedelt wurden und Symptome zeigten als die Reifgeborenen, die lediglich besiedelt waren. (5), (19) Es gibt allerdings auch Autoren, die der Meinung sind, daß die Kolonisation unabhängig vom Geburtsgewicht ist und daß sie nur von der antibiotischen Therapie abhängt, da Breitspektrumantibiotika bei Neugeborenen die Besiedelung mit gramnegativen Keimen fördern. (25), (26)

Mit Sicherheit spielt das Geburtsgewicht dahingehend eine Rolle, daß die besonders unreifen neugeborenen Kinder eine lange, invasive und meist auch antibiotische Therapie benötigen.

4.5.2. Einfluß des Gestationsalters:

Die *Pseudomonas*-besiedelten Kinder waren durchschnittlich in der 32. Schwangerschaftswoche geboren worden, die nicht kolonisierten Kinder in der 35. Schwangerschaftswoche. Die Kinder, die zusätzlich noch Infektzeichen zeigten, lagen noch schlechter, d. h. sie waren im Durchschnitt in der 29. Schwangerschaftswoche geboren worden im Gegensatz zu den symptomlosen besiedelten, die in der 34. Schwangerschaftswoche geboren wurden. (Abb. 5)

Auch hier scheint die Unreife des Kindes mit einer Pseudomonas-kolonisation und -infektion assoziiert zu sein. Für das niedrige Gestationsalter der kolonisierten und infizierten Kinder dürften die gleichen Ursachen wie oben, nämlich immunologische Unreife, lange, invasive und meist auch antibiotische Therapie schuldig sein.

4.5.3. Einfluß des Geschlechts:

Eine direkte Abhängigkeit der Kolonisation mit Pseudomonas vom Geschlecht war in der Untersuchung nicht festzustellen (Abb. 7 und 8). Es lagen aber insgesamt mehr Buben auf der Neugeborenenintensivstation, so daß folglich auch mehr Buben als Mädchen mit Pseudomonas kolonisiert waren. Von Feigin et al wurde beobachtet, daß männliche Säuglinge vermehrt infiziert werden (20), dies kann von uns aber nicht bestätigt werden.

4.5.4. Einfluß der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation:

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der mit Pseudomonas kolonisierten Kinder betrug während des Untersuchungszeitraumes 64 Tage, während die nicht kolonisierten Kinder im Durchschnitt nur 25 Tage auf der Station lagen (Abb. 4).

Durchschnittlich wurde Pseudomonas am 15. Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation zum ersten Mal nachgewiesen, viele der nicht kolonisierten Kinder waren zu diesem Zeitpunkt bereits entlassen (Abb. 4). Das Problem der Pseudomonaskolonisation betrifft also vor allem die Langlieger, während das Problem der Pseudomonaskolonisation und -infektion besonders die unreifen Kinder unter den Langliegern betrifft.

Normalerweise sind die Neugeborenen vor ihrer Aufnahme auf der Intensivstation nur mit der Rectovaginalflora der Mutter konfrontiert worden. Eine Besiedelung mit Pseudomonas bis zur stationären Aufnahme ist also eher unwahrscheinlich. Durch den langen stationären Aufenthalt wird somit die Wahrscheinlichkeit größer, daß das Neugeborene mit Pseudomonas durch das Personal oder Geräte (z. B. Beatmungsgerät, Katheter etc.) kolonisiert wird.

Man kann davon ausgehen, daß die Kolonisation von Neugeborenen mit *Pseudomonas* von der Länge ihres Aufenthaltes abhängt. Andererseits hat eine nosokomiale Infektion aber auch wiederum einen verlängerten Aufenthalt zur Folge, wie dies auch Hemming bestätigt, er hatte eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 14,5 Tagen bei den Kindern, die keine nosokomiale Infektion hatten, während die Kinder mit nosokomialer Infektion durchschnittlich 50,5 Tage im Krankenhaus lagen. (31) Bei den Kindern einer Neugeborenenintensivstation muß man aber davon ausgehen, daß sie erst zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Hause entlassen werden können, daß heißt, je nach Geburtszeitpunkt eine Mindestaufenthaltsdauer schon vorgegeben ist.

4.6. Einfluß der Beatmung auf die Kolonisation mit *Pseudomonas*:

4.6.1 Einfluß auf die Kolonisation von Trachea und Pharynx:

Pseudomonas gedeiht besonders gut im feuchtwarmen Milieu von Beatmungs- und Befeuchtungsgeräten. (4) Er kolonisiert rasch die Beatmungsgeräte und anschließend durch die Beatmungsluft den Patienten. (44) Es wurde deshalb untersucht, wieviele der beatmeten und der nicht beatmeten Kinder mit *Pseudomonas* kolonisiert waren.

Bei 11 von 30 beatmeten Kindern (= 37 %) konnte im Rachenabstrich *Pseudomonas* nachgewiesen werden, bei sieben dieser 11 Kinder auch im Trachealsekret, während bei den nicht beatmeten Kindern nur bei zwei von 16 (= 12,5 %) im Rachenabstrich *Pseudomonas* nachgewiesen werden konnte. Alle 11 Kinder waren länger als 24 Stunden beatmet (Abb. 9 und 12). Bei keinem Kind, das kürzer als 24 Stunden beatmet war (es handelte sich meist um Kinder, die wegen postpartaler Ateminsuffizienz kurzfristig beatmet wurden), konnte im Trachealsekret oder zu einem späteren Zeitpunkt im Rachenabstrich *Pseudomonas* nachgewiesen werden. Dies macht deutlich, daß die Kolonisation des Nasopharyngealraumes und der Trachea von der Beatmung bzw. von der Beatmungsdauer abhängig ist. Die Kolonisation mit *Pseudomonas* bei langzeitbeatmeten Kindern wäre durch kontaminierte Beatmungsgeräte leicht zu erklären.

Die Kolonisation des Nasopharyngealraumes muß allerdings sowohl abhängig als auch unabhängig von der Beatmung gesehen werden, da der Pharynx durchaus auch direkt besiedelt werden kann. Von sechs Kindern, bei denen *Pseudomonas* nur im Pharynx nachgewiesen werden konnte, waren zwei Kinder nicht beatmet, bei den anderen vier Kindern war im Trachealsekret kein *Pseudomonas* nachweisbar. Auch andere Untersuchungen bestätigen, daß die Beatmung die Kolonisation mit *Pseudomonas* begünstigt. (68, 89) Immer wieder wurde nachgewiesen, daß Beatmungsgeräte mit *Pseudomonas* kontaminiert waren (4, 37, 44, 45). Normalerweise kommt es zwar bei Neugeborenen nur zur Kolonisation und nicht zur *Pseudomonas*pneumonie (44), trotzdem sollte der *Pseudomonas*kolonisation Aufmerksamkeit geschenkt werden, da sie häufig einer neonatalen Sepsis vorausgeht. (92) Bei granulozytopenischen Patienten unter den Bedingungen der Knochenmarkstransplantation ist die Kolonisation des Nasen-Rachen-Raumes eine der wichtigsten Quellen der Infektion. (46)

4.6.2. Einfluß auf die Kolonisation des Intestinums:

Die Besiedelung von Pharynx und Trachea stehen aber nicht unbedingt im Zusammenhang mit der intestinalen Kolonisation mit *Pseudomonas*. Tabelle 2 (siehe Seite 20) zeigt, daß 11 von 17 Kindern entweder im Stuhl oder im Trachealsekret/Rachenabstrich mit *Pseudomonas* kolonisiert waren. Nur bei sechs Kindern war *Pseudomonas* sowohl im Rachenabstrich/Trachealsekret als auch im Stuhl nachzuweisen, drei dieser Kinder waren nachweislich an einer *Pseudomonas*sepsis erkrankt. Nach Abb.5 scheint die Beatmung einen Einfluß auf die Kolonisation der Faeces auszuüben, aber hier muß berücksichtigt werden, daß alle beatmeten und kolonisierten Kinder unter einer antibiotischen Therapie standen. Die Besiedelung der Faeces sollte also unabhängig von der Beatmung gesehen werden, da erstens zwei Drittel der kolonisierten Kinder entweder im Stuhl oder im Rachenabstrich/Trachealsekret besiedelt waren, zweitens kein zeitlicher Zusammenhang zu erkennen ist (Abb. 17) und drittens in Pharynx/Trachea und Faeces zum Teil verschiedene *Pseudomonas*typen nachgewiesen wurden (Abb. 19). Dies wird auch von anderen Autoren bestätigt. (68, 81)

4.6.3. *Einfluß auf die Höhe der Keimzahl von Pseudomonas in Trachealsekret und Faeces:*

Nach der quantitativen Auswertung der Keimzahlen von Faeces und Trachealsekret wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Keimzahl und der Beatmung besteht (Abb. 15). Ein Zusammenhang konnte nicht erkannt werden, dies hat zwei Ursachen: 1) Es besteht die Möglichkeit, daß kein Zusammenhang besteht. 2) Es stand zu wenig auswertbares Material zur Verfügung, so daß einzelne Patienten wiederholt in die Untersuchung eingehen, während von anderen Patienten keine genauen Zahlen ermittelt werden konnten.

Eine Aussage kann aber gemacht werden, nämlich daß teilweise bei Patienten hohe Keimzahlen im Trachealsekret und Faeces gefunden wurden. Die höchsten Keimzahlen wurden nicht bei den Kindern gefunden, die an einer Pseudomonassepse erkrankten, sondern bei den Kindern, bei denen Pseudomonas über einen relativ langen Zeitraum nachweisbar war.

4.7. **Antibiotikaregime:**

Bei Verdacht auf eine Neugeborenensepsis muß die initiale Therapie rasch und bis jetzt noch empirisch erfolgen, da bis zum Erregernachweis zu viel Zeit verloren geht. 99 Um erfolgreich zu sein, muß die antibiotische Therapie aber mit größtmöglicher Sicherheit den Erreger erfassen, 81 deshalb sollte sich das Antibiotikaregime nach den häufigsten Sepsiserregern bzw. auch nach neuen Sepsiserregern, sowie der Resistenzsituation von häufigen Sepsiserregern richten. 54, 56, 82 Gerade die Neugeborenensepsis verläuft anfangs häufig blande und geht dann rasch in einen foudroyanten Verlauf über, mit einer Mortalität von mehr als 15% 38, so daß die Therapie schon beim vagen Verdacht blind einsetzen muß. 9, 36, 38, 79 Bei der perinatalen Morbidität spielen Infektionen eine wichtige Rolle, bei fünf Prozent der Kinder, die wegen des Verdachts auf eine Infektion aufgenommen werden, kann später ein Erreger nachgewiesen werden 79, klinische Zeichen einer Infektion ohne Erregernachweis finden sich noch häufiger. 9, 79 Die untersuchten Kinder mit Sepsisverdacht wurden während des Untersuchungszeitraumes bei unbe-

kanntem Erreger in der Regel mit einer Kombinationstherapie mit Tobramycin, Cefotaxim und Ampicillin behandelt. Bei Erregernachweis richtete sich die Therapie nach der Resistenzsituation des Erregers.

4.7.1. Aminoglycosidtherapie:

Eines der wichtigsten Antibiotika bei Pseudomonasinfektionen ist zur Zeit noch Tobramycin, es ist gut wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa* (57) und doppelt so aktiv wie Gentamicin. (59) Tobramycin wird parenteral verabreicht und zu 93 % über die Nieren ausgeschieden. Es hat eine hohe Konzentration im Urin und ist deshalb bei der Behandlung von Harnwegsinfekten erfolgreich. (101) Bei Neugeborenen müssen aber die Serumspiegel wegen der noch unreifen Nierenfunktion unbedingt kontrolliert werden, um Unter- und Überdosierungen zu vermeiden. (38) Über die Galle wird Tobramycin nur gering ausgeschieden, der Gallespiegel beträgt 30–40 % des Serumspiegels. (70) Die Konzentration von Tobramycin im Darm kann vernachlässigt werden, sie hat keinen Einfluß auf die Darmflora. (47) Eine Reduktion von *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas* findet unter Aminoglycosiden nicht statt. (41)

Indiziert ist Tobramycin bei schweren Infektionen mit gramnegativen Keimen (35), wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung wird aber ein restriktiver Gebrauch gefordert (85), und es sollte stets eine Therapiekontrolle durch Überprüfung der Serumspiegel stattfinden, damit ein optimaler, aber nicht toxischer Bereich erreicht wird. (51)

4.7.2. Cephalosporintherapie:

Bei der Neugeborenenensepsis ist eine Kombinationstherapie mit Cephalosporinen und Aminoglycosiden, sowie eine Austauschtransfusion sinnvoll. (54) Bei der Austauschtransfusion müssen aber die Serumantibiotikaspiegel überwacht werden. (75)

Cephalosporine der dritten Generation sind gut liquorgängig, gut tolerierbar und nicht oto- und nephrotoxisch wie Aminoglycoside. Es ist deshalb normalerweise kein Monitoring der Serum-

konzentrationen erforderlich (60) wie bei den Aminoglycosiden. Eines während des Untersuchungszeitraumes am häufigsten verwendeten Cephalosporinen war Cefotaxim. Cefotaxim wird parenteral verabreicht und zu einem Drittel im Organismus metabolisiert. 50 % des Cefotaxims wird über den Harn in aktiver Form ausgeschieden. (91) In der Galle hat Cefotaxim die gleiche Konzentration wie im Serum (100), es kommt somit in aktiver Form ins Darmlumen und beeinflusst die Intestinalflora. (47) Es kommt zu Verschiebungen der physiologischen Keimflora im Intestinum (41), (47) wobei sich pathogene Keime vermehren können.

Die beiden einzigen Pseudomonaswirksamen Cephalosporine sind Cefsulodin und Ceftazidim. Cefsulodin ist das erste Beta-Lactam-Antibiotikum, das in der Wirksamkeit den Aminoglycosiden vergleichbar ist (42) und in Kombination mit Tobramycin wegen des starken Synergismus optimal bei Pseudomonasinfektionen wirkt. (42) Circa 98 % aller Pseudomonasstämmen sind bei dieser Kombinationstherapie empfindlich. (7) Da Cefsulodin gut liquorgängig ist (97), kann die Letalität der Pseudomonasmeningitis von über 50 % (22) mit der Kombinationstherapie von Aminoglycosiden und Cefsulodin gesenkt werden. Cefsulodin ermöglicht eine Pseudomonastherapie ohne Beeinträchtigung der Normalflora und das Risiko einer selektiven Anreicherung einzelner Stämme und Spezies wird vermieden. (7)

4.7.3. Resistenzentwicklung:

Es ist mit Sicherheit unrealistisch, *Pseudomonas aeruginosa* aus der Krankenhausumgebung zu eliminieren zu wollen und es besteht die Gefahr, beim Gebrauch von Aminoglycosiden und Betalactam-Antibiotika Krankenhäuser voller resistenter Keime zu züchten. (101) Bei Imipenem, Ceftazidim und Cefsulodin wurden bereits Resistenzentwicklungen in einem Behandlungszyklus beobachtet. (101) Es wird deshalb von vielen Autoren ein restriktiver Antibiotikagebrauch und die Entwicklung von Präventivmaßnahmen zur Kontrolle und Identifizierung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen zu entwickeln, gefordert. (17), (23), (48), (69), (84), (85), (101) Immer häufiger werden Resistenzentwicklungen beschrieben. (72), (85) Einige gramnegative Bakterien besitzen die Fähigkeit, schnell Resistenz gegen viele der neuen Betalactam-Antibiotika zu entwickeln. Sanders und Sanders beschrieben zwei Mechanis-

men der Resistenzentwicklung: 1) Resistenz gegen viele Betalactam-Antibiotika durch Induktion einer chromosomalen Betalactamase, die das Eindringen des Antibiotikums in die Zelle durch die Entwicklung einer nichthydrolytischen Grenze verhindert. 2) Resistenz gegen Betalactam-Antibiotika und Aminoglycoside durch Veränderung der Permeabilität der äußeren Membran. (83),

(84)

Ausbrüche nosokomialer Infektionen mit diesen gegen viele Antibiotika resistenten Keimen und die Verbreitung in Krankenhäusern wurden bereits beobachtet. (84) Nur die sinnvolle Anwendung von Antibiotika kann diese negative Entwicklung minimieren und den Erfolg maximieren. (85)

Auch andere Autoren haben die rasche Resistenzentwicklung beobachtet. Platt beschreibt, daß die Cefsulodintherapie bei den Patienten erfolgreicher war, die vorher noch nicht mit Betalactam-Antibiotika behandelt worden waren. (73) Auch über Resistenzplasmide kann die Antibiotikaresistenz übertragen werden, und hat dann meistens eine Resistenz gegen mehrere Antibiotika zur Folge, deshalb sollte der Selektionsdruck durch Antibiotika möglichst gering gehalten werden, durch Reduktion und zeitliche Limitierung der Antibiotikatherapie. (48), (49) Davies behauptete, daß die Hälfte der in den USA verwendeten Antibiotika unnötig waren. (17)

4.8. Einfluß der Antibiotikatherapie auf die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*:

Die antibiotische Therapie begünstigt die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Mehr als die Hälfte der antibiotisch behandelten Kinder waren mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt (55 %, siehe Abb. 18). Von den 28 Kindern, bei denen kein *Pseudomonas* nachgewiesen werden konnte, hatten acht Kinder während ihres stationären Aufenthaltes auf der Neugeborenenintensivstation keine Antibiotika bekommen, fünf Kinder hatten eine einmalige Dosis Penicillin G. Diese Kinder lagen durchschnittlich zehn Tage auf der Intensivstation. Die 15 Kinder, die mit Antibiotika behandelt wurden (in der Regel mit einer Kombinationstherapie mit Tobramycin, Cefotaxim und Ampicillin) und nicht *Pseudomonas aeru-*

ginosa kolonisiert waren, lagen im Durchschnitt 37 Tage auf der Intensivstation, während die kolonisierten Kinder durchschnittlich 64 Tage auf der Intensivstation lagen und alle mit der Kombinationstherapie behandelt wurden. Dies zeigt deutlich, daß zu dem Faktor Antibiotika auch der Faktor Zeit hinzukommt, nämlich die Aufenthaltsdauer.

Es war jedoch auffallend, daß drei Kinder sehr lange auf der Intensivstation lagen, mit der Kombinationstherapie aus Tobramycin, Cefotaxim und Ampicillin behandelt wurden und trotzdem nicht mit *Pseudomonas* kolonisiert waren. Diese Kinder hatten aber Probleme mit anderen Keimen (*Staph. epidermidis*, Clostridien, Klebsiellen und *Candida*).

4.8.1. Einfluß auf die Intestinalbesiedelung:

Die antibiotische Therapie begünstigt die Kolonisation des Intestinalbereiches mit *Pseudomonas*. Alle Kinder, bei denen *Pseudomonas* im Faeces nachgewiesen werden konnte, hatten vorher und/oder gleichzeitig eine antibiotische Behandlung (siehe Abb. 17). In einem Fall war zusätzlich vorher die Besiedelung mit *Pseudomonas* von Trachea und Pharynx vorausgegangen. In fünf Fällen endete die Kolonisation mit dem Ende der antibiotischen Therapie, bzw. es war kein *Pseudomonas*nachweis mehr möglich. Dies wird auch von Roos bestätigt. ⑧ Es wird deutlich, daß nicht nur die Konfrontation mit *Pseudomonas* für die Kolonisation verantwortlich ist, sondern daß die Keimflora des Darmes durch Antibiotika so verändert wird, daß dies zu einer Kolonisation prädisponiert.

Für eine Infektion, die vom Intestinalbereich ausgeht, genügt beim Säugling eine Keimzahl von 100 - 500 Keimen pro Gramm Faeces ④, während beim Erwachsenen eine Keimzahl von 10^3 - 10^4 /g Faeces noch bedeutungslos sein kann, die aber bei einer antibiotischen Therapie an Bedeutung gewinnt. ⑤ Die sowieso schon unphysiologische Keimflora des hospitalisierten Säuglings wird also durch die antibiotische Therapie noch mehr verändert, das heißt: *Pseudomonas*, *Staph. epi* und Streptokokken der Gruppe D breiten sich aus, während die anaerobe Flora und die Enterobacteriaceae in ihrem Wachstum stark gehemmt werden.

⑧

4.8.2. Einfluß auf die Besiedelung des Nasopharyngealraumes:

Im Trachealsekret konnte bei 54 % und im Rachenabstrich bei 39% der antibiotisch behandelten Kinder *Pseudomonas* nachgewiesen werden (siehe Abb. 16). In Abb. 17 wird deutlich, daß bis auf eine Ausnahme der Kolonisation des Nasopharyngealraumes immer eine antibiotische Therapie vorausgegangen ist. Auch hier wird durch die antibiotische Therapie die physiologische Keimflora verändert. (81)

Allerdings spielt bei der Besiedelung des Pharynx auch die Besiedelung der Trachea eine Rolle, und die Kolonisation der Trachea ist mit Sicherheit von der Beatmung zusätzlich abhängig. Es war nicht immer zu eruieren, ob zuerst die Trachea, oder ob zuerst der Pharynx mit *Pseudomonas* kolonisiert war, da zum Untersuchungszeitpunkt häufig bereits beide mit *Pseudomonas* kolonisiert waren. Alle Kinder, die im Rachen mit *Pseudomonas* kolonisiert waren, waren auch im Trachealsekret *Pseudomonas* positiv (Tab. 2). Die Kolonisation des Rachens blieb aber häufig noch lange nach Absetzen der Antibiotika bestehen. Auch zeigten die Antibiotika, gegen die *Pseudomonas* empfindlich ist bzw. bei denen eine Empfindlichkeit im Resistenztest nachgewiesen wurde, nur teilweise oder gar keinen Effekt auf die Kolonisation des Nasopharyngealraumes. Dies könnte mit der schlechten Zugänglichkeit dieser Antibiotika in diesem Bereich zusammenhängen. (18, 30, 58)

4.9. Immunologische Reaktion auf die Besiedelung mit *Pseudomonas*:

Die quantitativen Trachealsekret- und Stuhluntersuchungen wurden durchgeführt, um eine Beziehung zwischen Antikörpertiter und Keimzahl herzustellen (siehe Abb. 23).

Eine Beziehung zwischen der Keimzahl im Trachealsekret und im Stuhl und den Antikörpertitern besteht nicht. Dies wurde auch schon in einer früheren Untersuchung festgestellt. (81) Auf eine Signifikanzberechnung wurde wegen der wenigen Ergebnisse verzichtet, um eine nur vorgetäuschte Genauigkeit zu vermeiden. Für diese Untersuchung stand insgesamt zu wenig Untersuchungsmaterial aus bereits vorher genannten Gründen zur Verfügung,

so daß einige Patienten mehrfach, andere Patienten überhaupt nicht in die Untersuchung eingegangen sind. Antikörpertiteranstiege wurden zwar beobachtet, diese sind aber mit Einschränkung zu betrachten, da bei den Kindern mit erhöhtem Antikörpertiter vorher ein oder mehrere Male ein Blutaustausch wegen Sepsisverdachts stattgefunden hatte. Da die Blutspender aus dem Klinikpersonal stammten, ja teilweise sogar auf der Neugeborenenintensivstation arbeiteten, ist mit Sicherheit anzunehmen, daß sie sich mit dem Keim bereits immunologisch auseinandergesetzt haben, und unter Umständen als Antikörperspender gelten dürften.

Bei den drei Neugeborenen, die an einer Pseudomonas sepsis erkrankten, waren die Antikörpertiter eine Woche vor der nachgewiesenen positiven Blutkultur noch im Normbereich. Insgesamt waren die Antikörpertiter im Normbereich, sodaß man davon ausgehen kann, daß die Keimzahl von Nasopharyngealraum/Trachea und Intestinum keinen relevanten Infektionswert darstellt. Nachgewiesenermaßen sind Neugeborene durchaus in der Lage, bei Infektionen Antikörper der IgM-Klasse zu bilden, die gerade in der Methode der indirekten Hämagglutination nachgewiesen werden. (63)

4.10. Aktive und passive Immunisierung:

Pseudomonas wird mit Sicherheit nicht allein mit Hygienemaßnahmen und Antibiotika aus dem Krankenhaus eliminiert werden können. Deshalb erscheint es sinnvoll, bei gefährdeten Patienten einen weiteren Weg der Therapie prophylaktisch einzuleiten.

Die antibiotische Therapie von Pseudomonas aeruginosa weist Lücken aufgrund der raschen Resistenzentwicklung dieses Keims auf, zusätzlich birgt sie die Gefahr der Anzüchtung resistenter Keime und deren nosokomialen, nicht mehr beherrschbaren, Ausbreitung.

Die drei wichtigsten Komponenten der Abwehr sind die Phagozyten, die Antikörper und das Komplement. Granulozytentransfusionen bei einer Pseudomonas pneumoniae waren beim Hund erfolgversprechend, konnten aber beim Menschen keinen Erfolg erzielen. (15), (102)

Die aktive und passive Immunisierung bringt nur teilweise Erfolge, nämlich dann, wenn sie rechtzeitig eingesetzt wird. Bei

Patienten, die an einer cystischen Fibrose leiden, können häufig hohe Antikörpertiter im Blut und in den Lungensekreten nachgewiesen werden. Weitere Antikörpergaben wären also überflüssig. Bei ihnen wäre eine Immunisierung erfolgreich, wenn sie vor der Besiedelung mit *Pseudomonas* stattfinden würden. Wichtig ist hier zu erwähnen, daß es bei diesen Patienten im allgemeinen aber, aufgrund der hohen Antikörpertiter, zu keinen *Pseudomonas*-Sepsen kommt. Die Besiedelung dieser Patienten bleibt meist auf die Lunge beschränkt. Bei Brandverletzten und granulozytopenischen Patienten allerdings wäre eine aktive und passive Immunisierung durchaus geeignet, um eine *Pseudomonas*-Infektion zu verhindern. (101) Wahrscheinlich wäre auch bei Neu- und Frühgeborenen auf der Intensivstation, die aufgrund der immunologischen Unreife und der häufigen Manipulationen besonders gefährdet sind, an einer *Pseudomonas*-Infektion zu erkranken, eine Immunisierung erfolgsversprechend.

5. SCHLUSS

Die Fortschritte in der Intensivmedizin machen es möglich, daß immer kleinere und früher geborene Kinder überleben können. ⑦⑥ Diese größeren Überlebenschancen sind aber gefährdet durch die große Gefahr während des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation an einer Infektion zu erkranken. Keime, die beim Gesunden mit seiner physiologischen Keimflora völlig harmlos sind, können den hospitalisierten Säugling mit seiner unphysiologischen Keimflora und seinem noch nicht voll ausgereiften Immunsystem schwer gefährden. Gerade die Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*, die beim Gesunden ohne irgendwelche Symptome einhergeht, kann die kleinen Patienten der Neugeborenenintensivstation lebensgefährlich bedrohen.

Es sind deshalb intensivste Hygienemaßnahmen erforderlich, damit es bei diesen Patienten erst gar nicht zur Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* kommt. Hier sollte besonders auf eine gründliche Händedesinfektion geachtet werden, um Übertragungen des Keimes von einem auf den anderen Patienten zu verhindern, desweiteren sollte durch regelmäßige Untersuchungen der Patienten, Geräte, Lösungen usw. routinemäßig nach Keimquellen gesucht werden, um dann eine nosokomiale Ausbreitungsfahr möglichst gering zu halten. Man wird mit Sicherheit auch in Zukunft Kolonisationen und Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht verhindern können, aber es sollte durch strenge Hygiene versucht werden, die Zahl der Pseudomonaskolonisationen und -infektionen zu verhindern, gerade in der Hygiene wurden ja immer wieder erhebliche Lücken nachgewiesen. ③⑦, ④①, ④⑤, ⑥⑥

Desweiteren muß ein restriktiver Einsatz von Antibiotika gefordert werden, sie sollten nur bei durch Anamnese, Klinik und Laborparametern begründetem Infektionsverdacht möglichst gezielt und zeitlich limitiert gegeben werden, um Resistenzbildungen zu vermeiden. ④⑧, ⑦② Die hohe Letalität der Neugeborenen-sepsis, die auch heute noch ein ungelöstes Problem ist, fordert aber häufig einen frühzeitigen Antibiotikaeinsatz. Um hier gezielter Vorgehen zu können, wären routinemäßige Trachealsekret-, Rachenabstrich- und Stuhluntersuchungen sinnvoll, um eine Kolonisation mit Keimen wie *Pseudomonas* oder auch Streptokokken der Gruppe B rechtzeitig zu erkennen. Aus den vorlie-

genden Untersuchungen geht hervor, daß Kinder, die an mehreren Stellen gleichzeitig mit demselben Keim kolonisiert sind, erhöht der Gefahr einer Sepsis ausgesetzt sind.

An prophylaktischen Maßnahmen muß außerdem der Effekt der Immunisierung der Neu- und Frühgeborenen untersucht werden, die gerade bei den immunologisch noch unreifen Neu- und Frühgeborenen erfolversprechend sein kann.

Auch die Prophylaxe der Pseudomonaskolonisation des Tracheobronchialraumes mit Polymyxin B sollte in Erwägung gezogen werden. Polymyxin B war in den 70iger Jahren das Mittel der Wahl bei lebensbedrohlichen Pseudomonaspneumonien, es wurde dann aber durch die Aminoglycoside ersetzt. In letzter Zeit werden aber immer häufiger Resistenzentwicklungen von Pseudomonas gegen Aminoglycoside beschrieben (101), auch in der Universitätskinderklinik in München sind diese schon vorgekommen, sodaß Polymyxin B das letzte Mittel der Wahl war. In einer Untersuchung wies Klick nach, daß prophylaktisch als Aerosol verabreichtes Polymyxin B nachweislich die Kolonisationsrate von Intensivpatienten mit Pseudomonas von 9,7 % auf 1,6 % im Tracheobronchialtrakt senkt. (39) Allerdings muß hier die Gefahr der Herauszüchtung anderer pathologischer Keime, die gegen Polymyxin B relativ unempfindlich sind, wie *Proteus mirabilis* und *Serratia marcescens* mit in Betracht gezogen werden. Zur Verhinderung von Pseudomonasepidemien (34) sollte die Polymyxin B-Gabe aber diskutiert werden.

Um den Neu- und Frühgeborenen die sich ständig verbessernden technischen Möglichkeiten der Intensivmedizin zukommen lassen zu können, ist es wichtig, bei der Behandlung einer Sepsis, nicht von einem nicht mehr korrigierbaren Verlauf überrascht zu werden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Faktoren zu definieren, die eine Kolonisation und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* begünstigen, um diese rechtzeitig zu verhindern.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Intestinalflora und die Flora des Nasopharyngealraumes stellen ein wichtiges Erregerreservoir für Infektionen von Neugeborenen dar. Die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* stellt

somit für diese Kinder eine große Gefahr dar, zu einem späteren Zeitpunkt an einer Pseudomonas sepsis oder Pseudomonas meningitis zu erkranken, die immer noch eine hohe Letalität haben. Folgende Ergebnisse wurden bei der vorliegenden Untersuchung ermittelt:

1) Bei mehr als einem Drittel der Patienten konnten während des Untersuchungszeitraumes Pseudomonas im Rachenabstrich, und/oder im Trachealsekret und/oder in der Intestinalflora nachgewiesen werden.

2) Gestationsalter, Gewicht und Aufenthaltsdauer haben direkt keinen Einfluß auf die Besiedelung mit Pseudomonas, aber sie haben einen indirekten Einfluß durch die notwendig werdenden intensiveren Maßnahmen, d. h. daß über einen längeren Zeitraum mehr und öfters Handgriffe am Patienten gemacht werden müssen, damit steigt die Gefahr der nosokomialen Kolonisation mit Pseudomonas.

3) Die Beatmung begünstigt die Kolonisation der Trachea und des Nasopharyngealraumes mit Pseudomonas.

4) Die antibiotische Therapie begünstigt die Besiedelung mit Pseudomonas sowohl im Nasopharyngealraum/Trachea als auch im Intestinalbereich durch die Veränderung der physiologischen Keimflora.

5) Über die Hälfte der nachgewiesenen Pseudomonasstämmen waren nosokomialen Ursprungs, d. h. sie wurden von einem Patienten zum anderen übertragen. Eine Kolonisation der Kinder durch die Mutter ist unwahrscheinlich, da der nachgewiesene Pseudomonasstyp nicht häufig in der Münchener Bevölkerung auftritt.

6) Ein erhöhter Antikörpertiter gegen den jeweiligen Pseudomonasstamm konnte nicht nachgewiesen werden. Eine intestinale oder nasopharyngeale/tracheale Kolonisation mit Pseudomonas stellt somit noch keine Infektion dar, die eine immunologische Reaktion zur Folge hat.

Ein großer Teil der Erreger der Neugeborenen sepsis und -meningitis stammt aus der patienteneigenen Flora. Die Besiedelung mit Pseudomonas, vor allem an mehreren Stellen gleichzeitig und mit hohen Keimzahlen, stellt somit eine Gefahr für den Säugling dar, da gerade er aufgrund der physiologischen Unreife und der für das Überleben notwendigen intensivmedizinischen Pflege besonders infektgefährdet ist.

- ① Anderson, H. J.:
Studies of urinary tract infections in infancy and childhood.
Determination of *E. coli* antibodies by a polyvalent antigen.
Acta Paediat. Scand. 56, 637 - 643 (1967)

- ② A P I 20 Enterobacteriaceae System
A P I System S. A., LA Balme Les Gruttes
38390 Montalien Vercien (France)

- ③ Bacteria in Faeces and Food
Editor: I. Douglas-Wilson
Deputy Editor: I.A.H. Munro
Lancet II, 805 - 806 (1970)

- ④ Bailey, W. R. und Scott, E. G.:
Diagnostic Microbiology. A textbook for the isolation identification of pathogenic microorganisms (1974)
C. V. Mosby St. Louis

- ⑤ Bassett, D. C. J.:
Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated with contaminated resuscitation equipment.
Lancet I, 781 - 784 (1965)

- ⑥ Bauernfeind, A. und Petermüller, C.:
Crossinfections with *Pseudomonas aeruginosa*
XIII International Congress of Microbiology, Boston (1982)

- ⑦ Bauernfeind, A.:
Erregerspezifische Therapie von Infekten mit *Pseudomonas aeruginosa*: Cefsulodin in vitro Aktivität allein und in Kombination.
Der Krankenhausarzt 6, 15 - 18 (1981)

- ⑧ Bauernfeind, A., Petermüller, C. und Burrows, J. R.
Modifiziertes Verfahren zur Pyocintypisierung von *Pseudomonas aeruginosa*
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 240, 271 - 278 (1978)

- ⑨ Belohradsky, B. H.:
Immunität und Infektionen des Neugeborenen. Immuntherapeutischer Einfluß des Blutaustausches.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1981)
- ⑩ Bevanger, L.
Carrier Rate of Group B Streptococci with Relevante to Neonatal Infections
Infection 2, 123 - 126, (1974)
- ⑪ Bodey, G. P.:
Gram-Negative Infection in the Immunologically Compromised Patient.
Symposium at the University of California at San Diego (1975)
- ⑫ Braun, O. H.:
Über die infektionsverhütende Wirkung der Muttermilch und deren mögliche Ursachen.
Klin. Pädiat. 188, 297 - 310 (1976)
- ⑬ Challacombe, D.:
Bacterial microflora in infants receiving nasojunal tube feeding.
J. Pediatr. 85, 113 (1974)
- ⑭ Costerton, J. W.:
The Etiology and Persistence of Cryptic Bacterial Infections: a Hypothesis.
Rev. Infect. Dis. 6, Suppl. 3, 608 - 616 (1984)
- ⑮ Dale, D. C., Reynolds, H. Y., Pennington, J. E., Elin, R. J., Pitts, T. W. and Graw, R. G.:
Granulocyte transfusion therapy for experimental pseudomonas pneumonia.
J. Clin. Invest. 54, 664 - 671 (1974)
- ⑯ Daschner, F.:
Krankenhaus erworbene Infektion in der Pädiatrie.
Mschr. Kinderheilk. 126, 549 - 555 (1978)

- ①7 Davies, J. E.:
R-Plasmids in Hospitals-Implications for Antibiotic Use.
Infection 9, 66 - 67 (1981)
- ①8 Dietrich, M., Gaus, W., Vossen, J. M., Wendt, F. und van der Waaij, D.:
Protocol for a comparative study of two methods for decontamination of the digestive tract.
Infection 6, 78 - 80 (1978)
- ①9 Falcao, D. P., Mendonca, C. P., Scrassolo, A. und De Almeida, B. B.:
Nursery outbreak of severe Diarrhoe Due To Multiple Strains of *Pseudomonas Aeruginosa*
The Lancet II 38 - 40 (1972)
- ②0 Feigin, R. D. und Shearer, W. T.:
Opportunistic infection in children
J. Pediatr. 87, 852 - 866, (1975)
- ②1 Fierer, M. D., Taylor, P. M. und Gezon, H. M.:
Pseudomonas aeruginosa Epidemic Traced To Delivery-Room Resuscitators
New Eng. J. Med. 276, 991 - 996 (1967)
- ②2 Finland, M. und Barnes, M. W.:
Acute bacterial meningitis at the Boston City Hospital during 12 selected years, 1935 - 1972.
J. Infect. Dis. 136, 400 - 415 (1977)
- ②3 Freeman, R. und Jones, M. R.:
Pseudomonas aeruginosa colonisation in an intensive therapy unit.
Brit. Med. J. 286 (1983)
- ②4 Fubara, E. S. und Freter, R.:
Protection Against Enteric Bacterial Infection By Secretory IgA Antibodies.
J. Immun. Vol. 111, 395 - 403 (1973)

- ②5 Goldmann, D. A., Leclair, J. und Macone, A.:
Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive
care environment.
J. Pediatr. 93, 288 - 293 (1978)
- ②6 Goldmann, D. A.:
Nosocomial infection - A hazard of newborn intensive care.
New Eng. J. Med. 294, 1342 - 1343 (1976)
- ②7 Govan, J. R. W. und Gillies, R. R.:
Further studies in the pyocin typing of pseudomonas pyoce-
anea.
J. Med. Microbiol. 2, 17 - 25 (1969)
- ②8 Greene, V. W.:
Microbiological contamination control in hospitals.
J. American Hospital Association 43, 44 part 1 (1969)
- ②9 Guidelines for Determining Presence and classification of
infection.
CDC DHEW, PHS 17 - 19 (1970)
- ③0 Guiot, H. F. L., Van der Meer, J. W. M. und Van Furt, R.:
Selectiv antimicrobial modulation of human microbial flora:
Infection prevention in patients with decreased host defense
mechanism by selective elimination of potentially pathogenic
bacteria.
J. Infect. Dis. 143, 644 - 654 (1981)
- ③1 Hemming, V. L., Overall, J. C. und Britt, M. R.:
Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit,
results of forty-one months of surveillance.
New Engl. J. Med. 294, 1310 - 1316 (1976)
- ③2 Hill, H. R., Hunt, C. F. und Matsen, J. M.:
Nosocomial colonization with Klebsiella, type 26, in a neona-
tal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis,
meningitis and necrotizing enterocolitis.
J. Pediatr. 85, 415 - 449 (1974)

- ③③ Hoogkamp-Korstanje, J. A. A. Gerards, L. J.
und Cats, B.P.:
Maternal Carriage and Neonatal Acquisition of Group B
Streptococci.
J. Infect. Dis. Vol. 145, 800 - 803 (1982)
- ③④ Horton, J. und Pankey, G. A.:
Polymyxin B, Colostin and Sodium Colistimethate
Med. Clinics North Am., Vol. 66, 135 - 142 (1982)
- ③⑤ Jackson, G. G.:
Present Status of Aminoglycoside Antibiotics and their Safe,
Effective Use.
Clin. Therapeutics, 1, 200 - 215 (1977)
- ③⑥ Klienitz, M. und Richter, M.:
Antibiotische Prophylaxe bakterieller Infektionen in der Neu-
geborenenperiode.
Therapiewoche 29, 8584 - 8589 (1979)
- ③⑦ Kiosz, D., Stoffregen, C., Simon, C. und von Stockhausen,
B.:
Über den Luftkeimgehalt auf der Intensivstation einer Kin-
derklinik.
Mschr. Kinderheilk. 132, 274 - 277 (1984)
- ③⑧ Klein, J. O.:
Therapy of Gram-Negative Sepsis in Newborn Infants.
Symposium at the University of California at San Diego, 1975
- ③⑨ Klick, J. M., du Moulin, G. C., Hedley-Whyte, J., Teres, D.,
Bushnell, L. S. und Feingold, D. S.:
Prevention of Gram-Negative Bacillary Pneumonia Using
Polymyxin Aerosol as Prophylaxis.
J. Clin. Investigation, Vol. 55, 514 - 519 (1975)
- ④⑩ Knittle, M. A., Eitzman, D. V. und Baer, H.:
Role of hand contamination of personnel in the epidemiology
of gram-negative nosocomial infections.
J. Pediatr. 86, 433 - 437 (1975)

- ④1 Knothe, H.:
Eigenschaften der Chemotherapeutika und deren Einfluß auf
die körpereigene Flora.
Mschr. Kinderheilk. 125, 262 - 267 (1977)
- ④2 Knothe, H. und Arndt, K-D.:
Untersuchungen über die antibakterielle Aktivität von Cefsul-
odin allein und in Kombination mit Tobramycin, bzw. Peni-
cillinderivaten gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.
Der Krankenhausarzt, 6, 9 - 14 (1981)
- ④3 Kowalewski, S.:
Hospitalinfektionen des Neugeborenen.
Bücherei des Pädieters, Enke Verlag, Stuttgart (1978)
- ④4 Kreitmair, C.:
Beobachtungen über den Anstieg der Keimzahl von *Pseudo-
monas aeruginosa* in Beatmungsgeräten und Ultraschallver-
neblern.
Inaugural-Dissertation, München (1975)
- ④5 Kresky, B.:
Control of Gram-Negative Bacilli in a Hospital Nursery.
Am. J. Dis. Child. 107, 363 - 369 (1964)
- ④6 Kurrle, E., Bhaduri, S., Krieger, D., Gaus, W., Heimpel, H.,
Pflieger, H., Arnold, R. und Vomek, E.:
Risk factors for infections of the oropharynx and the respira-
tory tract in patients with acute leukemia.
J. Infect. Dis. 144, 128 - 136 (1981)
- ④7 Lambert-Zechovsky, N., Aufrant, C., Bingen, E., Blum, C.,
Proux, M. C. und Mathieu, H.:
Cefotaxime in children: efficacy, tolerance and effect on the
intestinal bacterial flora.
J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 235 - 242 (1980)
- ④8 Laufs, R.:
Zur Bedeutung der Plasmide im Krankenhaus.
Infection 9, 67 - 68 (1981)

- ④⑨ Lebek, G.:
R-Plasmide in der Klinik.
Infection 9, 68 - 69 (1981)
- ⑤⑩ Leuthner, G.:
Die Bestimmung des Antikörpertiters mit Hilfe der indirekten
Hämagglutination.
MTA, Sonderdruck (1975)
- ⑤① Levin, S. und Karakusis, P. H.:
Clinical Significance of Antibiotic Blood Levels.
Antimicrob. Ther. 113 - 124 (1984)
- ⑤② Linzenmeier, G. und Haralambie, E.:
Zur gegenwärtigen Kenntnis der Stuhlflora mit Hinweisen auf
die praktische Diagnostik von Eubiose und Dysbiose.
Ärzt. Lab. 26, 89 - 92 (1980)
- ⑤③ Maki, D. G., Alvarado, C. J., Hassemer, C. A.
und Zilz, M.A.:
Relation Of The Inanimate Hospital Environment To Ende-
mic Nosocomial Infection.
New Engl. J. Med., 1562 - 1566 (1982)
- ⑤④ Marget, W., Gabler-Sandberger, E., Belohradsky, B. H.,
Roos, R. und Höpner, F.:
Antibiotic Combination Therapy in Neonatal Septicemia.
Infection 9, 57 - 60 (1980)
- ⑤⑤ Marget, W., Betke, K. und Riegel, K.:
Das Neugeborene und seine Krankheiten.
In: Keller, W. und Wiskott, A., Betke, K., und Künzer, W.
(eds.)
Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1977)

- ⑤6 Marget, W., Belohradsky, B. H. und Roos, R.:
Guidelines for Adequate Chemotherapeutic Dosage in New-
borns and Infants with Septicaemia and Meningitis.
Infection 8 Suppl. 1, 82 - 86 (1980)
- ⑤7 Marks, M. I., Hammerberg, S., Greenstone, G.
und Silver, B.:
Activity of Newer Aminoglycosides and Carbenicillin, Alone
and in Combination, Against Gentamicin-Resistant Pseudo-
monas aeruginosa.
Antimicrob. Agents Chemother. 10, 399 - 401 (1976)
- ⑤8 Marty, M., Gisselbrecht, C., Gluckman, E., Ortenberg, M.,
Devergie, A. und Boison, M.:
Prevention of Infections in severely neutropenic patients.
In: Fliedner, T. (ed.), Clin. and Experim. Gnotobiotics.
Zbl. Bakt. Suppl. 7, 91 - 94 (1979)
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
- ⑤9 Mc Allister, T. A. und Tait, S. C.:
Laboratory Findings on Tobramycin and their Relation to
Clinical Response.
J. Infect. Dis. 134, Suppl., 20 - 27 (1976)
- ⑥0 Mc Cracken, G. H.:
Use of Third Generation Cephalosporins for Treatment of
Neonatal Infections.
AJDC-Vol. 139, 1079 - 1080 (1985)
- ⑥1 Michael, J. G., Ringenback, R. und Hottenstein, S.:
The Antimicrobial Activity of Human Colostral Antibody in
the Newborn.
J. Infect. Dis., 124, 445 - 448 (1971)
- ⑥2 Morrison, A. J. und Wenzel, R. P.:
Epidemiology of Infections Due to Pseudomonas aeruginosa.
Rev. Infect. Dis., Vol. 6, Suppl. 3, 627 - 642 (1984)

- ⑥3 Muntean, W., Belohradsky, B. H., Riegel, K.
und Marget, W.:
Erkennung bakterieller Infektionen durch spezifische Anti-
körper-Bestimmung in der Neugeborenenperiode.
Mschr. Kinderheilk. 126, 27 - 31 (1978)

- ⑥4 Neter, E., Westphal, O., Lüderitz, O., Gino, R. M. und
Gorzynski, E. A.:
Demonstration of antibodies against enteropathogenic *E. coli*
in sera of children of various ages.
J. Pediat. 16, 801 - 807 (1955)

- ⑥5 Neter, E., Westphal, O., Lüderitz, O. und Götzynski, A.:
The bacterial haemagglutination for the demonstration of
antibodies to enterobacteriaceae
ANN. N. Y. Acad. Sci. 66, 141 - 147 (1956)

- ⑥6 Neu, H.:
The role of *Pseudomonas* in infections
J. of Antimicrobial Chemoth. 11, Suppl., B. 1 - 13 (1983)

- ⑥7 Nishimura, T. und Fujii, R.:
Clinical and Pharmacokinetic Study of Parenteral Administra-
tion of Cefsulodin in Pediatric Patients in Japan
Rev. Infect. Dis., Vol. 6, Suppl. 3, 750 - 758 (1984)

- ⑥8 Noone, M. R., Pitt, T. L., Bedder, M., Hewlett, A. M., und
Rogers, K. B.:
Pseudomonas aeruginosa colonisation in an intensive therapy
unit: role of cross infection and host factor.
Brit. Med. J. 286, 341 - 344 (1983)

- ⑥9 Olson, B., Weinstein, R. A., Nathan, C., Chamberlin, W.,
und Kabins, S. A.:
Epidemiology of Endemic *Pseudomonas aeruginosa*: Why
Infection Control Efforts Have Failed.
J. Infect. Dis. 150, 808 - 816 (1984)

- ⑦① Otten, H., Plempel, M. und Siegenthaler, W. (Hrsg.):
Antibiotika-Fibel, 4. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
- ⑦② Pass, M. A., Gray, B. M., Khare, S. und Dillon, H. C.:
Prospective studies of Group B streptococcal infections in
infants
J. Ped., Vol. 95, 437 - 443, (1979)
- ⑦③ Patzer, J., Gieburowska, R. und Dzieranowska, D.:
Comparison of the in Vitro Activity of New Beta-Lactams and
Aminoglykosides Against Clinical Isolates of *Pseudomonas*
aeruginosa.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 253, 110 - 119 (1982)
- ⑦④ Platt, R.:
Predictors of Response to Therapy for Infections Caused by
Pseudomonas aeruginosa.
Rev. Infect. Dis., Vol. 6, Suppl. 3, 759 - 768 (1984)
- ⑦⑤ Pollack, M.:
The Virulence of *Pseudomonas aeruginosa*.
Rev. Infect. Dis., Vol. 6, Suppl. 3, 617 - 626 (1984)
- ⑦⑥ Prince, A. S., Kliegman, R., Phaneuf, D. und Neu, H. C.:
The Effect of Exchange Transfusion on the Blood Levels of
Ampicillin and Gentamicin in Neonates.
Infection 9, 2 - 5 (1981)
- ⑦⑦ Rawlings, G., Reynolds, E. O. R., Stewart, A. und Strang, L.
B.:
Changing Prognosis For Infants Of Very Low Birth Weight.
Lancet I, 516 - 519 (1971)
- ⑦⑧ Reindke, B., Daschner, F., Morgenroth, Belohradsky, B. H.
und Marget, W.:
Value of screening of bacteriuria in infancy.
3rd International Symposium on Pyelonephritis, London 1975

- ⑦⑧ Richtlinien zur Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen.
Bundesgesundheitsblatt 19/1 (Januar 1976)
- ⑦⑨ Roos, R.:
Antibiotische Prophylaxe bei Neu- und Frühgeborenen.
In: Kienitz, M., Adam, A. (eds):
Antibiotische Prophylaxe in der Pädiatrie
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1982)
- ⑧⑩ Roos, R. und Marget, W.:
Diagnosis and Therapy of anaerobic infections in childhood.
Infection 8, 203 - 204 (1980)
- ⑧⑪ Roos, R.:
Die Bakterielle Intestinalbesiedelung des Neugeborenen.
Habilitationsschrift, München 1982
- ⑧⑫ Roos, R., Marget, W., Trujillo, H., Kafetzis, D. A., Papdattos, C. J., von Hattingberg, H. M., Belohradsky, B. H. und Bruch, K.:
Multizentrische Studie über Cefotaxim bei Meningitis und Sepsis im Kindesalter. Klinische Ergebnisse, Serum-Pharmakokinetik und Liquorspiegel.
Infection 8 Suppl. 4, 501 - 505 (1980)
- ⑧⑬ Sanders, C. C.:
Failure to Detect Resistance in Antimicrobial Susceptibility tests.
The Antimicrobial Newsletter 1, 27 - 34 (1984)
- ⑧⑭ Sanders, C. C. und Sanders, W. E. Jr.:
Microbial Resistance to Newer Generation Beta-lactam Antibiotics: Clinical and Laboratory Implications.
J. Infect. Dis. 151, 399 - 406 (1985)

- ⑧5 Sanders, C.:
Novel Resistance Selected by the New Expanded-Spectrum Cephalosporins: A Concern.
J. Infect. Dis. 147, 585 - 589 (1983)
- ⑧6 Schedler, A.:
Screening Studie zur Anwendung eines neuen Suchtests für Harnwegsinfektionen im frühen Kindesalter.
Inaugural Dissertation, München 1973
- ⑧7 Schorre, W.:
Die Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1979)
- ⑧8 Selden, R., Lee, S., Wang, W. L. L., Bennett, J. V. und Eickhoff, T. C.:
Nosocomial Klebsiella infections: Intestinal colonization as a reservoir.
Ann. Int. Med. 74, 657 - 664 (1971)
- ⑧9 Sheretz, R. J. und Sarubbi, F. A.:
A Three-Year Study of Nosocomial Infections Associated with *Pseudomonas aeruginosa*.
J. Clin. Microbiol. 18, 160 - 164 (1983)
- ⑨0 Simon, C. und Stille, W.:
Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1982)
- ⑨1 Speck, W. T., Driscoll, J. M., Polin, R. A., ÓNeill, J. O. und Rosenkranz H. S.:
Staphylococcal and Streptococcal Colonization of the Newborn Infant.
J. Dis. Child. Vol. 131, 1005 - 1008 (1977)
- ⑨2 Sprunt, K., Leidy, G. und Redman, W.:
Abnormal Colonization of Neonates in an Intensive Care Unit: Means of Identifying Neonates at Risk of Infection.
Pediat. Res. 12, 998 - 1002 (1978)

- ⑨3 Standiford, H. C.:
Aminoglycoside Therapy in Pseudomonal Infections
Symposium at the University of California at San Diego,
1975.
- ⑨4 Stevens, R. M., Teres, D., Skillman, J. J. und Feingold, D. S.:
Pneumonia in an intensive care unit: a 30-month experience.
Arch. Intern Med. 134, 106 - 111 (1974)
- ⑨5 Stoddart, J. C., Airey, I. L., Al-Jumaili, I. J. und Bint, A. J.:
Pseudomonas aeruginosa in the Intensive Care Unit.
Intensive Care Med. 8, 279 - 282 (1982)
- ⑨6 Trautmann, M. und Alexander, M.:
Spezifische Antikörper in der Therapie gram-negativer Infek-
tionen.
Die gelben Hefte 89 - 96 (1985)
- ⑨7 Veyssier, P. und Dusehu, E.:
Concentrations de la cefsulodine dans les ventricules cere-
braux lors du traitement par voie generale d'une ventriculite a
Pseudomonas aeruginosa.
La Nouvelle Presse Medicale, 2881 - 2882 (1981)
- ⑨8 Vivell, O. und Tymptner, K. D.:
Immunologie und Immunpathologie.
In: Wiskott, A., Betke, K. und Künzer, W. (eds.)
Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
- ⑨9 Winchester, P. D., Todd, J. K. und Roe, M. H.:
Bacteremia in Hospitalized Children.
Am. J. Dis. Child. Vol. 131, 753 - 758 (1977)
- ⑩0 Wittmann, D. H., Schassan, H.-H., Welter, J.
und Seidel, H.:
Verfügbarkeit von Cefotaxim. Pharamakokinetische Unter-
suchungen über die Verteilung in zentralen und verschiede-
nen peripheren Kompartimenten.
Münch. Med. Wschr. 122, 637 - 642 (1980)

- (101) Young, L. S., Wenzel, R. P., Sabath, L. D., Pollack, M., Pennington, J. E. und Platt, R.:
The Outlook for Prevention and Treatment of Infections Due to *Pseudomonas aeruginosa*.
Rev. Infect. Dis., Vol. 6, Suppl. 3, 769 - 774 (1984)
- (102) Young, L. S.:
The role of granulocyte transfusions in treating an preventing infection.
Cancer Treat Rep. 67, 109 - 111 (1983)
- (103) Young, L. S. und Pollack, M.:
Immunologic approaches to the prophylaxis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection.
In: Sabath I, ed. *Pseudomonas aeruginosa*.
Hans Huber, Bern 119 - 132 (1980)

LEBENS LAUF

20. 5. 1955 Geboren als viertes Kind des Dr. med. Dr. med. dent. Karl Schwarz und seiner Ehefrau Dr. med. dent. Margarete Schwarz, geb. Feuchter in Schwäbisch Hall. Mein Vater war Leiter der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgischen Abteilung des Evangelischen Diakoniekrankenhauses in Schwäbisch Hall.
15. 4. 1962 Einschulung in die 1. Grundschulklasse.
29. 8. 1963 Tod meines Vaters im Alter von 56 Jahren. Meine Mutter übernimmt 39jährig die Leitung der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgischen Abteilung des Evangelischen Diakoniekrankenhauses in Schwäbisch Hall.
19. 4. 1966 Besuch des humanistischen Gymnasiums in
- 10. 6. 1975 Schwäbisch Hall und Beendigung der Schulzeit mit dem Abitur.
1. 10. 1975 Teilnahme an einem ganztägigen Wirtschaftskorrespondentenlehrgang in Englisch an der Berlitz School in Mannheim.
- 26. 3. 1976
1. 4. 1976 Immatrikulation an der Universität Heidelberg
- 1. 10. 1976 in den Fächern Romanistik und Geographie.
1. 10. 1976 Ausbildung zur medizinisch-technischen Laborassistentin an der staatlich anerkannten MTA-Schule der Universität Heidelberg.
- 15. 9. 1978
15. 1. 1978 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität in München.
18. 3. 1980 Ablegen der ärztlichen Vorprüfung.
27. 8. 1981 Ablegen des 1. Abschnitts der ärztlichen Prüfung.

26. 8. 1983 Ablegen des 2. Abschnitts der ärztlichen Prüfung.
17. 10. 1983 Beginn des praktischen Jahres. 1. Tertial in der Neurochirurgischen und Chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern der Universitätsklinik München. 2. Tertial im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München. 3. Tertial in der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern der Universitätsklinik München.
28. 11. 1984 Ablegen des 3. Abschnitts der ärztlichen Prüfung.
1. 5. 1981
- 30. 5. 1985 Regelmäßige Teilnahme an Nacht- und Feiertagsdiensten als med. techn. Laborassistentin im klinisch-chemischen und hämatologischen Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München.
7. 6. 1985
- 7. 12. 1985 Tätigkeit als Assistenzärztin im Rahmen einer Schwangerschaftsvertretung im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München.
1. 5. 1986 Aufnahme der Tätigkeit als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Evangelischen Diakoniekrankenhauses in Schwäbisch Hall.

